

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1960

THÈSE

POUR

N°
460

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Maurice, Marcel, Alexandre PETIT

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 7 janvier 1931, à Moret-sur-Loing (Seine-et-Marne)

Présentée et soutenue publiquement le 1^{er} juin 1960

Essai clinique d'un nouvel antibiotique

LA KANAMYCINE

dans le traitement du tuberculeux pulmonaire
chronique ou diabétique

Président : M. ETIENNE BERNARD, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, RUE DEPARCIEUX, 29

1960



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1960

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Maurice, Marcel, Alexandre PETIT

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 7 janvier 1931, à Moret-sur-Loing (Seine-et-Marne)

Présentée et soutenue publiquement le 1^{er} juin 1960

Essai clinique d'un nouvel antibiotique

LA KANAMYCINE

dans le traitement du tuberculeux pulmonaire
chronique ou diabétique

Président : M. ETIENNE BERNARD, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, RUE DEPARCIEUX, 29

1960

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuéjoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Lœper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie (<i>chaire à titre personnel</i>)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Éducation physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon SICARD (A.)
	Cochin QUÉNU (J.)
	Hôtel-Dieu MÉNÉGAUX (G.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
	Salpêtrière MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DE GAUDART d'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FÜNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	Broussais DE GENNES (L.)
	Cochin JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	Lariboisière SOULIÉ (P.)
	Pitié DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine KOURILSKY (R.)



MM.

Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
	N...
	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SÈNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	FEY (B.)
Electrophysiologie médicale (<i>chaire à titre personnel</i>)	DJOURNO (A.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène des collectivités (<i>chaire à titre personnel</i>)	DEPARIS (M.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESAILLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (<i>chaire à titre personnel</i>)	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (R.)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.)
Physiologie (<i>chaire à titre personnel</i>)	BARGETON (D.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.		MM.
Anatomie .. .	CABROL (C.)	Anesthésiologie ..	VOURC'H (G.)
	COUINAUD (C.)	Bactériologie ..	NÉVOT (A.) <i>pr. s. ch.</i>
	OLIVIER (G.)		BARBIER (P.)
Anatomie pathologique ..	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) <i>pr. s. ch.</i>		CHRISTOL (D.)
	BUSSER (F.)		TOURNIER (P.)
	GOUYGOU (Ch.)	Biochimie médicale .. .	DESGREZ (P.) <i>pr. s. ch.</i>
	ORCEL (L.)		POLONOVSKI (J.) <i>m. conf.</i>
	PAILLAS (J.)		SCHAPIRA (G.) <i>m. conf.</i>

MM.

Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.) <i>m. conf.</i>
Carcinologie	{ DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDoux-LEBARD (G.)
Embryologie	Tuchmann-Duplessis (H.)
Hématologie	{ BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	{ COUJARD (R.) <i>pr. s. ch.</i> MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A.)
Hygiène	{ BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i> CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses	{ BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	{ DERObERT (L.) <i>pr. s. ch.</i> HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	DAVID (M.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Obstétrique	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	{ BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie	{ JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J.)
Parasitologie	{ BRUMPT (L.C.) <i>pr. s. ch.</i> CHABAUD (A.) BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LAURENCE (G.) <i>agr. per</i> LORTAT-JACOB (J.-L.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)

MM.

Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	{ CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) PLAS (F.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	{ AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOLIVIER (J.) BOLIVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.) <i>m. conf.</i> CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) <i>m. conf.</i> ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	{ JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie	{ LEVY (Mlle J.) <i>pr. s. ch.</i> BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	{ PARROT (J.) <i>pr. s. ch.</i> DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.) <i>m. conf.</i>
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	{ CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.) <i>m. conf. agr.</i> GRELLET (M.)
Thérapeutique	{ CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.)	Clinique neuro- rhumatologique	DE SÈZE (S.)
	AMELINE (A.)	Clinique obstétricale	GRASSET (J.)
	HUGUIER (J.)		LEPAGE (F.)
	LÉGER (L.)		MAYER (M.)
	OLIVIER (C.)		MERGER (R.)
	PADOVANI (P.)		RAVINA (J.)
	POILLEUX (F.)	Clinique ophtalmologique	DESIGNES (P.)
	ROUX (M.)		OFFRET (G.)
Clinique médicale	VERNE (J.-M.)	Clinique O.R.L.	MADURO (R.)
	HAGUENEAU (J.) <i>pr. s. ch</i>	Clin. pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
	BOUDIN (G.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
	CONTE (M.)		KUSS (R.)
	DOMART (A.)	Clinique urologique	
	MILLIEZ (P.)		
	PERRAULT (M.)		
	RAMBERT (P.)		
	THIEFFRY (S.)		
	TURIAF (J.)		

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUIROY (P.) <i>prof. sans chaire</i>
Biochimie médicale	ETTORI (J.) <i>prof. à titre personnel</i>
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) <i>prof. sans chaire</i>

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.), Mlles CHAINTREUIL (G.), HURÉ (A.)

Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MON FILS

Avec toute ma tendresse.

A MA MÈRE

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

En témoignage d'affection et de reconnaissance pour les sacrifices que furent pour eux mes études.

A MES FRÈRES ET SŒURS

ET

A TOUTE MA FAMILLE

A MES CAMARADES D'ÉTUDE

ET

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ÉTIENNE BERNARD

Professeur de la Chaire de Clinique de Pneumo-Phtisiologie
à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin des Hôpitaux

Membre de l'Académie Nationale de Médecine

Commandeur de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le grand honneur de bien
vouloir présider cette thèse.*

*Respectueux hommage de reconnaissance
et de profonde déférence.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. LÉVÊQUE

Médecin Honoraire des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

Médecin-Chef au Centre Hospitalier Emile-Roux

*Qui nous a toujours témoigné, en toutes
circonstances, la plus aimable bienveillance
et nous a permis d'entreprendre ce travail
dans son service.*

*Avec l'hommage de notre respect et de
notre vive gratitude.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR LOUSTAU-CHARTEZ

Médecin Assistant au Centre Emile-Roux

*Avec nos plus sincères remerciements
pour les nombreux conseils qu'il a bien
voulu nous donner pour l'élaboration de ce
travail.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. OCCELLI

A NOS MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. BÉNARD
MONSIEUR LE PROFESSEUR H. MONDOR
MONSIEUR LE PROFESSEUR M. FÈVRE
MONSIEUR LE DOCTEUR S. OBERLIN
MONSIEUR LE PROFESSEUR G. HEUYER
MONSIEUR LE DOCTEUR L. MICHON
MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MOLLARET
MONSIEUR LE PROFESSEUR J. VARANGOT
MONSIEUR LE PROFESSEUR TH. ALAJOUANINE
MONSIEUR LE PROFESSEUR A. AUBIN
MONSIEUR LE DOCTEUR P. DE GRACIANSKY

EXTERNAT :

MONSIEUR LE DOCTEUR J. CÉLICE
MONSIEUR LE PROFESSEUR J. LOEPER
MONSIEUR LE DOCTEUR P. RAMEIX
MONSIEUR LE PROFESSEUR R. LESOBRE

INTERNAT (F.F.) :

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. LOEPER
MONSIEUR LE PROFESSEUR J. HAGUENAU
MONSIEUR LE DOCTEUR H. JANET
MONSIEUR LE DOCTEUR J. LÉVÊQUE

Avec toute notre gratitude pour l'enseignement médical qu'ils nous ont dispensé.

INTRODUCTION

Nous nous proposons au cours de cette étude, d'essayer de situer l'action d'un nouvel antibiotique, la Kanamycine, dans le traitement de la tuberculose pulmonaire chronique isolée ou associée à une atteinte pleurale ou à un diabète.

Ce travail a été réalisé dans le service du Docteur LÉVÊQUE, Médecin Honoraire des Hôpitaux, Médecin-Chef du Centre Hospitalier Emile-Roux de Brévannes.

Les examens bactériologiques et biologiques ont été pratiqués dans le laboratoire du service.

Les examens audiométriques ont été effectués dans le service d'oto-rhino-laryngologie du Docteur MADURO (à la Pitié).

Nous présenterons ce travail selon le plan suivant :

— Dans une première partie, nous effectuerons une étude sommaire des différents caractères physico-chimiques de la Kanamycine, de sa toxicité expérimentale, ainsi que l'analyse de certains travaux français et étrangers sur son étude expérimentale dans l'infection tuberculeuse.

— Dans une seconde partie, nous rapporterons les observations que nous avons recueillies dans le domaine de la tuberculose grave, en particulier par son association à un diabète et dans les surinfections bronchiques.

— Nous nous efforcerons, dans une troisième partie, de discuter les résultats obtenus avant d'en dégager les conclusions, en cherchant à situer la place originale de la Kanamycine dans la gamme des agents chimiothérapiques actuellement utilisés.

Nota : Nous tenons à remercier le personnel infirmier du service pour l'aide pratique et l'aimable collaboration qu'il nous a apportées au cours de cette étude clinique.

CHAPITRE I

LA KANAMYCINE

La Kanamycine a été isolée par Hamao UMEZAWA et ses collaborateurs à Tokio, en 1957, à partir d'un type particulier d'actinomyces : le *Streptomyces kanamyceticus*. Par la suite, CRON en a précisé la structure chimique, et GOUREVITCH son activité antimicrobienne.

La Kanamycine possède un large spectre antibactérien qui englobe la plupart des germes Gram + et Gram —, ainsi que *Mycobacterium tuberculosis*.

Par son activité sur la majorité des micro-organismes résistant aux antibiotiques usuels, en particulier sur le staphyloque, variété *Aureus*, la Kanamycine présente un intérêt d'actualité devant le développement des infections à germes résistants.

I. — ISOLEMENT ET EXTRACTION

La Kanamycine est isolée du bouillon de fermentation par adsorption sur une colonne de résine échangeuse d'ions ; cette filtration permet l'adsorption de l'élément pourvu d'activité antimicrobienne. L'extraction est faite par élution à l'aide d'acide chlorhydrique en milieu aqueux. L'éluat est alors neutralisé puis réadsorbé. Après une seconde élution à l'aide d'ammoniaque titré, on acidifie par l'acide sulfurique et on ajuste à pH 8-8,2 la solution obtenue. Le sulfate de Kanamycine est cristallisé à partir de cette solution par adjonction d'un même volume d'alcool méthylique. La purification du sulfate sera ensuite réalisée par cristallisations répétées.

Le sulfate cristallisé fut reconnu comme un monosulfate

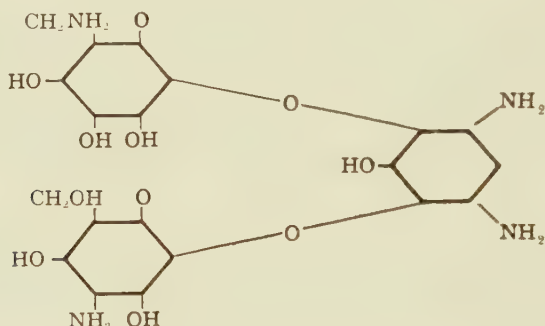


II. — PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

La Kanamycine se présente sous forme d'une poudre blanche cristallisée, très soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool méthylique, l'acétone, l'éther. Le pH des solutions est compris entre 7,8 et 8,2.

La Kanamycine est stable entre PH_2 et PH_{11} dans les conditions normales de stérilisation, et entre PH_6 et PH_8 à la température d'ébullition pendant trente minutes.

MAEDA, OGAWA, UMEZAWA et CRON ont établi que la molécule de Kanamycine est constituée de deux sucres reliés à la désoxy-2-streptamine ; la formule développée peut donc s'écrire ainsi :



La Kanamycine donne une réaction positive dans les cas suivants :

- réaction de Molich ;
- réaction à la ninhydrine ;
- réaction d'Elson Morgan ;

mais elle ne réduit pas les sucres.

Elle est par ailleurs fortement dextrogyre : $24 \text{ D} + 146^\circ (\text{H}_2\text{O})$.

III. — ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE

TOXICITE AIGUE

La dose létale est mesurée chez la souris ($\text{DL } 50$) par TISCH :

- par voie intraveineuse : 316 mg/kg ;
- par voie sous-cutanée : 1.648 mg/kg ;
- par voie intrapéritonéale : 1.679 mg/kg ;
- par voie orale : 10.000 mg/kg.

La toxicité est donc légèrement inférieure à celle de la streptomycine. De plus, les doses thérapeutiques chez l'homme étant comprises entre 15 et 30 mg/kg, la marge de sécurité semble donc considérable.

TOXICITE CHRONIQUE

Elle a été étudiée par différents auteurs chez la souris, le rat, le lapin, le chat et le chien.

A) PAR VOIE PARENTERALE

1° CHEZ LE CHIEN

A la dose de 100 mg/kg et par jour, la Kanamycine n'entraîne au bout de six mois, aucun signe de toxicité : pas d'altération macroscopique ni microscopique des différents organes. Par contre, des doses de 200 mg/kg et par jour provoquent des troubles évidents au niveau du rein : albuminurie, hématurie et anurie (dans l'ordre d'apparition). Il est à noter cependant que des doses identiques de streptomycine entraînent les mêmes altérations, et ce, dans des délais un peu plus brefs.

2° CHEZ LE RAT ET LE CHAT

On note une atteinte de la VIII^e paire au cours des traitements prolongés. La Dihydrostreptomycine, administrée à la même dose, provoque des troubles cochléaires analogues. Chez le chat, l'administration de 100 mg/kg et par jour de Kanamycine, pendant six mois, entraîne des désordres vestibulaires dans 20 % des cas ; une posologie équivalente de Streptomycine donne des troubles identiques en deux à six semaines.

A dose plus élevée, de l'ordre de 200 mg/kg et par jour, la Kanamycine et la Streptomycine se comportent de façon similaire.

On ne note aucune altération hépatique ou hématopoïétique chez ces animaux.

B) PAR VOIE ORALE

Chez le chien, l'administration de 1.000 mg/kg et par jour de Kanamycine, pendant un mois, n'est suivie d'aucun phénomène toxique.

* *

De toxicité légèrement inférieure à celle de la Streptomycine, la Kanamycine semble être un peu plus néphrotoxique et moins toxique pour la huitième paire crânienne que celle-ci.

Cette toxicité de la Kanamycine effectue d'ailleurs, selon les espèces, un tropisme particulier :

- atteinte rénale prépondérante chez le chien ;
- atteinte cochléo-vestibulaire surtout chez le chat.

IV. — ABSORPTION - DIFFUSION - ÉLIMINATION

A) CHEZ L'ANIMAL (LAPIN et CHIEN)

Après injection intramusculaire, la Kanamycine est rapidement absorbée, de façon très comparable à la Streptomycine ou à la Dihydrostreptomycine : quinze minutes après l'administration d'une dose intramusculaire de 50 mg/kg, la concentration sanguine de Kanamycine atteint son taux maximum (95 mcg/ml). Celui-ci se maintient à ce niveau pendant vingt minutes environ, puis une décroissance assez rapide est observée, de sorte qu'à la cinquième heure cette concentration est inférieure à 2 mcg/ml.

Par contre, administrée par voie orale, la Kanamycine traverse dans une proportion insignifiante la barrière intestinale.

La Kanamycine diffuse de façon satisfaisante dans l'ensemble des tissus et appareils ; on peut toutefois noter que le cerveau et les muscles n'ont pratiquement pas absorbé de Kanamycine.

La diffusion dans le liquide céphalo-rachidien a été particulièrement étudiée par TISCH chez le chien ; cet auteur note la présence de Kanamycine dans le liquide céphalo-rachidien, après un délai de deux à trois heures, à un taux important, légèrement inférieur au taux sanguin.

La Kanamycine est rapidement excrétée par l'urine après injection soit intramusculaire, soit intraveineuse. En vingt-quatre heures, 79 à 80 % environ de la dose totale administrée est retrouvée dans les urines (TISCH), l'élimination se faisant par filtration glomérulaire.

B) CHEZ L'HOMME

Après injection intramusculaire unique, on décèle dès la quinzième minute après l'injection, la présence de la Kanamycine dans le

sang à des taux faibles, il est vrai. La concentration maximum est obtenue au bout d'une heure :

- pour une dose de 0,25 g, elle est en moyenne de 12 mcg/ml ;
- pour une dose de 0,50 g, elle est en moyenne de 23 mcg/ml ;
- pour une dose de 1 g, elle est en moyenne de 31 mcg/ml.

Les taux baissent ensuite assez rapidement mais restent bactéricides pour un grand nombre de germes pendant sept à huit heures environ ; ils deviennent négligeables à la douzième heure pour la dose de 0,25 g et à la vingt-quatrième heure pour une dose de 1 g.

Dans le cas d'injections intramusculaires répétées, le caractère assez constant des taux observés permet de penser que la Kanamycine ne s'accumule pas dans le sang.

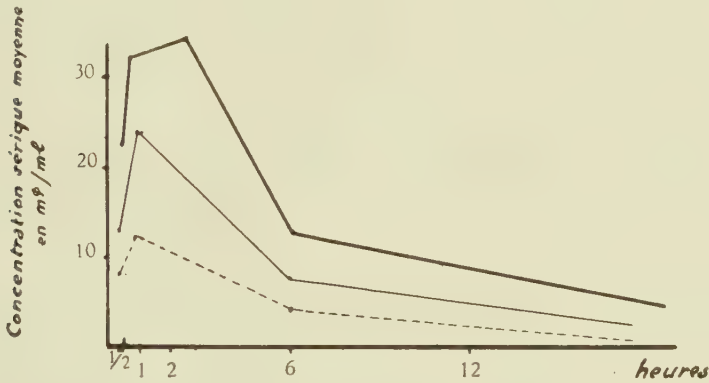


Fig. 1 : Concentration sérique après injection unique de 0,25, 0,50 et 1 g de Kanamycine

— La diffusion de la Kanamycine chez l'homme est bonne dans l'ensemble ; les concentrations en antibiotiques sont importantes dans le poumon, le rein, plus faible dans le foie, la rate, les capsules surrénales, l'os et le cerveau. La diffusion dans le liquide céphalo-rachidien est très modérée (BOGER).

— La voie d'élimination normale est le rein. Cette élimination est rapide ; en vingt-quatre heures, une proportion importante est retrouvée dans les urines :

- 70 % pour une dose de 0,25 g ;
- 64 % » » 0,50 g ;
- 51 % » » 1 g.

L'élimination rénale de la Kanamycine, chez l'homme, se fait par filtration glomérulaire. BOGER est parvenu à cette conclusion en utilisant une substance bloquant l'excrétion tubulaire, ce qui ne modifie pratiquement pas les taux d'élimination urinaire de la Kanamycine.

V. — ACTIVITÉ ANTI-BACTÉRIENNE

La Kanamycine se montre active, *in vitro*, sur une grande variété de germes Gram + et Gram —, ainsi que sur les mycobactéries. Dans le cadre des germes Gram +, la bactérie la plus sensible *in vitro* à l'action de la Kanamycine est le staphylocoque : 96 % des souches sont inhibées dans leur croissance par des concentrations de Kanamycine égales ou inférieures à 15,6 mcg/ml. Par contre, le streptocoque est pratiquement insensible *in vitro* à l'action de la Kanamycine. Entre ces deux sensibilités extrêmes, se place celle du pneumocoque.

Vis-à-vis des germes Gram —, la Kanamycine possède une action importante bien qu'irrégulière. Elle est active sur les brucella, sur escherichia, sur *Klebsiella pneumoniae*, sur les proteus et sur les salmonella. *Pseudomonas aeruginosa* est résistant à l'action de la Kanamycine.

La Kanamycine inhibe la croissance des mycobactéries, mais son action s'exerce de façon variable selon les milieux de culture et les souches utilisées. La croissance de la souche H 37 RV est inhibée par des concentrations variant de 0,8 à 2,5 mcg/ml (en milieu de Dubos) suivant les auteurs (GOUREVITCH, STEENKEN). Pour 22 souches isolées de malades, WEISS trouve une sensibilité voisine de 10 mcg/ml.

La Kanamycine doit être considérée comme un antibiotique doué d'une action essentiellement bactéricide (WELCH, WHITE, GOUREVITCH). Il suffit, en effet, pour obtenir une action bactéricide, d'une concentration identique ou double de la concentration minimum inhibitrice (HEWITT), quelle que soit l'espèce microbienne considérée.

Tableau I
SPECTRE ANTIMICROBIEN DE LA KANAMYCINE
(CONCENTRATION INHIBITRICE MINIMUM)

<i>Micro-organismes</i>	<i>mcg/ml</i>
<i>Aerobacter aerogenes</i>	2,8
<i>Alcaligenes faecalis</i>	3,1
<i>Bacillus anthracis</i>	1,1
<i>Bacillus cereus</i>	3,1
<i>Bacillus cereus</i> var. <i>mycoides</i> PCI 213	3,1
<i>Bacillus circulans</i> ATCC 9961	1,25
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0,25
<i>Brucella bronchiseptica</i>	3,1
<i>Candida albicans</i> n° 520	1.000,0
<i>Clostridium welchii</i>	200,0
<i>Corynebacterium xerosis</i>	1,4
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	11,2
<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	15,6
<i>Gaffkya tetragene</i>	1,25
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1,0
<i>Lactobacillus acidophilus</i> ATCC 4356	25,0
<i>Lactobacillus casei</i> ATCC 4646	50,0
<i>Micrococcus pyogenes</i> var. <i>aureus</i> 209 P	0,25
<i>Mycobacterium</i> sp. n° 607	0,31
<i>Neisseria</i> sp.	2,5
<i>Proteus</i> sp. n° 28017	15,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	62,5
<i>Salmonella enteritidis</i> ATCC 4432	1,6
<i>Salmonella gallinarum</i>	1,6
<i>Salmonella paratyphi</i> A	1,6
<i>Salmonella paratyphi</i> B	6,25
<i>Salmonella pullorum</i>	0,8
<i>Salmonella schottmuelleri</i>	12,5
<i>Salmonella typhosa</i>	3,9
<i>Sarcina lutea</i> ATCC 10054	3,9
<i>Serratia marcescens</i> (Université de Wisconsin)	3,1
<i>Serratia marcescens</i> (Yale)	6,25
<i>Shigella dysenteriae</i>	1,6
<i>Shigella paradysenteriae</i>	1,6
<i>Shigella sonnei</i>	3,1
<i>Streptococcus agalactiae</i> ATCC 1077	25,0
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> ATCC 9926	3,1
<i>Streptococcus faecalis</i> PCI 1305	31,3
<i>Streptococcus mitis</i> ATCC 9811	100,0
<i>Streptococcus pyogenes</i> C-203	50,0
<i>Streptococcus sanguis</i> ATCC 1056	50,0
<i>Vibrio comma</i>	0,8

VI. — RÉSISTANCE

A) RESISTANCE ACQUISE

Schématiquement, la résistance bactérienne *in vitro* à la Kanamycine se développe selon deux modes :

1° UNE RÉSISTANCE DE TYPE PÉNICILLINIQUE pour les germes autres que les mycobactéries, c'est-à-dire une résistance lente à apparaître, progressive et procédant par paliers.

2° UNE RÉSISTANCE DE TYPE STRETOMYCINIQUE pour les mycobactéries, c'est-à-dire soudaine, se faisant en quelques échelons seulement (STEENKEN, GOUREVITCH).

Ces phénomènes de résistance ont été étudiés également *in vivo* sur des souches microbiennes isolées de malades. Dans le tableau suivant, figurent les résultats donnés par WRIGHT : ils concernent des souches de bacille tuberculeux isolées de 12 malades et testées avant et après traitement de durée variable.

Tableau II
EVOLUTION DE LA SENSIBILITÉ
DE 12 SOUCHES DE BACILLE TUBERCULEUX HUMAIN
AU COURS D'UN TRAITEMENT PAR LA KANAMYCINE

	NOMBRE DE SOUCHES SENSIBLES		
	à 10 mcg/ml ou moins	de 10 à 50 mcg/ml	à plus de 100 mcg/ml
Avant traitement	10	2	—
Après 30 jours	—	3	1
Après 60 jours	2	5	2
Après 90 jours	5	7	3
Après 120 jours	—	2	10

B) RESISTANCE CROISEE

Parfois, un germe devenu résistant après exposition à un seul antibiotique *in vitro* ou *in vivo*, peut se montrer résistant à l'égard d'autres antibiotiques. Ce fait peut se produire pour la Kanamycine.

— Certains antibiotiques présentent une résistance croisée complète avec la Kanamycine : cas de la Nomycine et de la Paromomycine de façon certaine.

— Par contre, si les souches résistantes à la Kanamycine sont résistantes à la Streptomycine, l'inverse ne semble pas exact. De même, les bacilles tuberculeux résistants à la Viomycine sont insensibles à des doses de Kanamycine de l'ordre de 1.000 mcg/ml. Mais les souches résistantes à la Kanamycine sont inhibées dans leur croissance par une concentration de 10 mcg/ml de Viomycine (STEENKEN).

Il semblerait donc logique, lors d'un traitement anti-tuberculeux, de prescrire au malade la Streptomycine avant la Kanamycine et de donner la Viomycine en troisième lieu, pour éviter les inconvénients d'une éventuelle résistance croisée.

Avec les antibiotiques tels que Pénicilline, Tétracycline, Chloramphénicol, Erythromycine, on ne note jamais l'apparition de phénomènes de résistance croisée.

VII. — TOLÉRANCE

La Kanamycine possède une bonne tolérance : elle n'entraîne habituellement ni céphalée, ni troubles digestifs ; les injections sont dans l'ensemble bien supportées localement. Quelques phénomènes douloureux doivent cependant être signalés, mais ils sont peu importants en nombre et en intensité.

L'ensemble des auteurs est unanime à reconnaître qu'au cours de traitements de courte durée, aucune altération notable des fonctions rénales et cochléaires n'est enregistrée et que, dans ces cas, la tolérance de la Kanamycine est aussi bonne chez l'enfant et le vieillard, que chez l'adulte (RILEY, HIRSCH).

Par contre, au cours des traitements de longue durée, des phénomènes d'intolérance divers peuvent apparaître :

- irritation rénale avec cylindrurie et albuminurie, plus rarement hématurie ou augmentation de l'urée sanguine ;
- atteinte de la huitième paire crânienne, avec diminution de l'acuité auditive, par atteinte cochléaire.

Par contre, on n'observe que rarement des symptômes d'atteinte vestibulaire.

Ces signes d'intolérance sont surtout l'apanage des sujets âgés, de malades atteints d'affections chroniques ou nécessitant des traite-

ments prolongés. C'est le cas qui se présente dans le traitement de la tuberculose pulmonaire où de grosses doses d'antibiotiques ont souvent déjà été données antérieurement.

Nous reprendrons la question de la toxicité à la place qui lui revient, et en détail, dans le cadre des résultats de l'expérimentation que nous avons effectuée.

VIII. — ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DANS L'INFECTION TUBERCULEUSE

Dès les premières investigations, les chercheurs japonais ont signalé que la Kanamycine exerçait une action inhibitrice sur la croissance du bacille de Koch, à la concentration de 1 ou 2 mg/ml.

YANAGISAWA et ses collaborateurs prouvèrent que la Kanamycine exerce un effet thérapeutique identique à celui de la Streptomycine sur la tuberculose expérimentale de la souris et du cobaye, même dans le cas d'infection provoquée par des germes résistant aux anti-tuberculeux usuels : P.A.S., Isoniazide, Streptomycine.

Par la suite, les travaux de W. STEENKEN et de ses collaborateurs confirmèrent ces résultats, concluant à l'activité légèrement inférieure de la Kanamycine par rapport à la Streptomycine, à doses égales, dans la tuberculose expérimentale du cobaye.

Récemment, en France, BROUET et ses collaborateurs, après une expérimentation sur la souris et le cobaye, arrivent à des conclusions identiques.

EXPERIMENTATION " IN VITRO "

BROUET et ses collaborateurs testent la sensibilité de 37 souches de *Mycobacterium tuberculosis*, d'origines diverses, par la méthode indirecte en milieu liquide. Pour chacune de ces souches, la sensibilité a été étudiée simultanément vis-à-vis de la Kanamycine et de la Streptomycine. Il ressort de cette étude que 33 souches sur 37, soit 89,2 %, sont normalement sensibles à la Kanamycine :

- sur 20 souches résistant à la Streptomycine, 17 sont sensibles à la Kanamycine (85 %);
- sur 14 souches sensibles à la Streptomycine, 13 sont également sensibles à la Kanamycine (92,86 %);

- 3 souches, peu sensibles à la Streptomycine (2 à 5 μg), sont normalement sensibles à la Kanamycine.



Fig. 2: Comparaison de la sensibilité de 37 souches de bacilles de Koch à la Streptomycine et à la Kanamycine (d'après BROUET)

EXPERIMENTATION "IN VIVO"

Cette expérimentation a été réalisée chez la souris et le cobaye ; ces deux espèces animales ont été tuberculisées et soumises à un traitement par l'Isoniazide, la Streptomycine et la Kanamycine, afin de pouvoir comparer leurs effets tuberculostatiques respectifs.

A) CHEZ LA SOURIS

L'étude de la courbe de poids montre que les animaux ayant reçu une dose faible de Streptomycine ou de Kanamycine, ont un gain pondéral minime, de très peu supérieur à celui des souris du groupe témoin ; mais que, par contre, avec de fortes doses, l'augmentation de poids est importante et pratiquement égale à celle des souris traitées par l'Isoniazide (BROUET et ses collaborateurs).

Chez le même animal, l'étude des lésions (examen macroscopique et évaluations microbiologiques) montre une action très voisine de la Kanamycine et de la Streptomycine, proportionnelle aux doses administrées, mais cependant assez nettement moins intéressante que celle de l'Isoniazide.

En effet, la numération des bacilles sur les frottis de poumons de souris montre des résultats identiques pour la Streptomycine et la Kanamycine.

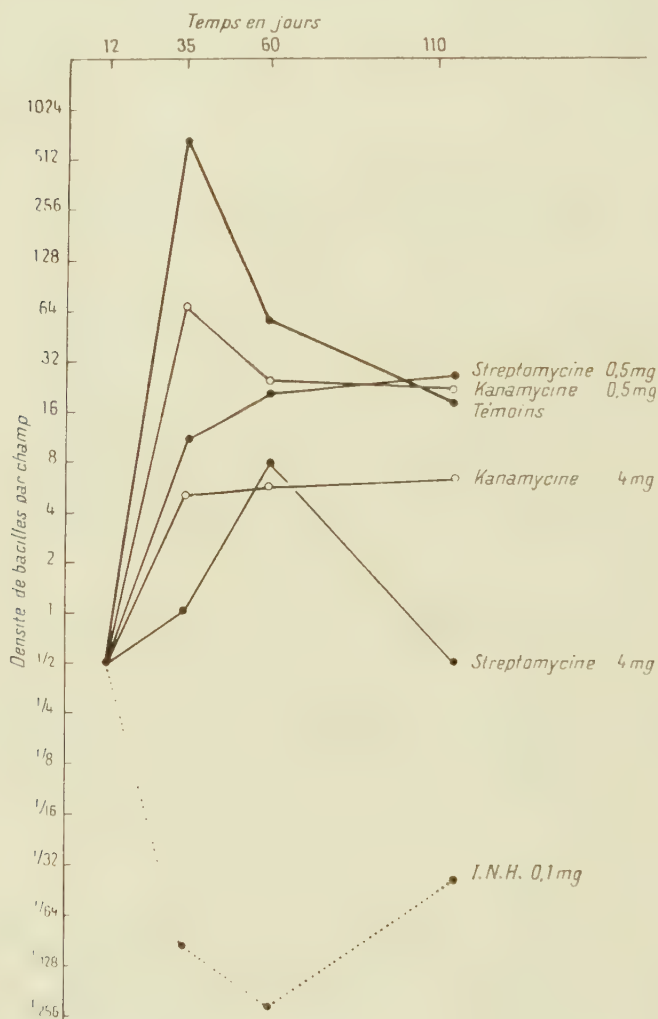


Fig. 3: Numérations des bacilles sur les frottis de poumons de souris (d'après BROUET)

— Peu différents du lot témoin pour les souris ayant reçu un traitement avec 0,5 mg de Kanamycine ou de Streptomycine.

— Intéressants pour les animaux ayant reçu des doses de 2 à 4 mg, la courbe en rapport avec l'Isoniazide donnant cependant des

résultats très supérieurs (1 bacille pour 50 ou 100 champs microscopiques pour l'I.N.H. contre 1 bacille au moins par champ pour la Streptomycine et la Kanamycine). Les courbes de la *figure 3* résument ces données.

La numération des colonies sur les cultures de broyat de poumons donne des résultats comparables dans l'ensemble :

- équivalence d'action pour la Kanamycine et la Streptomycine ;
- action notablement moindre que celle de l'Isoniazide.

B) CHEZ LE COBAYE

Divers lots d'animaux sont traités par la Kanamycine, la Streptomycine et l'Isoniazide à la dose de 20 mg/kg/jour après inoculation de bacille de Koch humain par voie sous-cutanée. Le traitement n'étant commencé que six semaines après l'inoculation, on s'adresse donc à une infection déjà très évoluée (YANAGISAWA, STEENKEN).

Quel que soit l'antibiotique reçu, les animaux des lots traités ont bénéficié largement du traitement. D'après YANAGISAWA, il n'est pas possible d'établir une différence dans l'action respective des divers anti-tuberculeux utilisés. STEENKEN, par contre, n'est pas de cet avis et attribue à la Kanamycine une efficacité moindre que celle de la Streptomycine et de l'Isoniazide.

BROUET et ses collaborateurs, avec une technique expérimentale un peu différente, émettent des conclusions identiques à celle de STEENKEN.

Les différences de technique sont les suivantes :

— Les cobayes traités par la Streptomycine et la Kanamycine reçoivent en injection sous-cutanée quotidienne 15 mg/kg et 25 mg/kg (deux groupes).

— Les cobayes traités par l'Isoniazide reçoivent *per os* 5 mg/kg par jour.

D'autre part, les inoculations ont lieu par voie intradermique et le traitement des animaux est entrepris le lendemain de l'inoculation.

Les résultats à longue échéance montrent :

— Que la Streptomycine et la Kanamycine ont une activité notablement inférieure à celle de l'Isoniazide.

— Que la Kanamycine est légèrement moins active que la Streptomycine à doses équivalentes.

— Que l'activité de la Kanamycine et de la Streptomycine est proportionnelle à la dose administrée.

— Que la supériorité d'action de l'Isoniazide ne saurait être contestée.

CHAPITRE II

ETUDE CLINIQUE

Le médicament a été administré à 27 malades atteints de tuberculose pulmonaire.

Parmi ces malades, il est possible de délimiter trois groupes :

1° Un premier groupe comprend 8 malades présentant une tuberculose pulmonaire isolée, plus ou moins grave, en règle générale ancienne et jusqu'à présent peu améliorée par les traitements classiques.

2° Un deuxième groupe comprend 10 malades présentant une tuberculose pulmonaire associée à un diabète.

3° Un troisième groupe comprend 9 malades porteurs indistinctement de tuberculose pulmonaire, isolée ou associée à un diabète, présentant une dilatation des bronches plus ou moins importante, chez lesquels la Kanamycine a été utilisée en aérosols pour traiter les surinfections bronchiques.

Nous allons, dans une première partie, donner le détail des observations dans l'ordre des trois groupes, soit les observations des tuberculeux, puis celles des tuberculeux diabétiques et enfin celles des malades traités par aérosols.

Dans une seconde partie, nous commenterons et discuterons ces observations, avant d'en dégager les conclusions.

MODE DE TRAITEMENT

La Kanamycine a été administrée par voie intramusculaire (solution à 25 % de Kanamycine base : 1 gramme de produit actif en solution dans 4 cm³). Tous nos malades ont reçu 1 gramme de Kanamycine tous les deux jours en une seule injection.

Nous avons adopté ce rythme d'injections après étude des publications des auteurs japonais, et espérant également que cette posologie aurait peut-être un intérêt pour essayer de diminuer la toxicité de cet antibiotique.

La Kanamycine a toujours été associée à un autre traitement antituberculeux :

- au P.A.S. en perfusion dans 5 cas ;
- à l'Isoniazide dans 3 cas ;
- à l'Ethioniamide dans 8 cas ;

DANS LES CAS DE TUBERCULOSE PLEURALE :

Au traitement par voie intramusculaire a été associé un traitement local :

- Ponction évacuatrice du liquide pleural.
- Lavage de la poche pleurale au sérum physiologique tiédi à 37° (250 à 500 cm³) en utilisant la seringue de Tournan.
- Injection intrapleurale de Kanamycine d'abord à la dose de 250 mg dans 10 cm³ de sérum physiologique pour tâter la susceptibilité du malade, puis 500 mg et enfin 1 gramme.

Deux lavages et instillations pleurales sont pratiqués chaque semaine :

1° Chez un malade en association avec l'Isoniazide :

— Isoniazide (250 mg)	10 cm ³
— Kanamycine (1 g)	4 cm ³
— Sérum physiologique	6 cm ³
	—
	20 cm ³

2° Chez l'autre malade, traitement intrapleurale par la Kanamycine seule :

— Kanamycine (1 g)	4 cm ³
— Sérum physiologique	16 cm ³
	—
	20 cm ³

3° Chez le troisième malade, intolérances dès la première injection intrapleurale de 250 mg de Kanamycine entraînant l'arrêt du traitement.

Les doses totales de Kanamycine reçues oscillent entre 34 g et 59 g ;

- 9 malades ont reçu moins de 45 grammes ;
- 9 malades ont reçu de 45 à 59 grammes.

TUBERCULOSE PULMONAIRE ISOLEE

OBSERVATION I

Monsieur D..., soixante ans

Tuberculose pulmonaire découverte en 1955, à l'occasion d'un examen d'embauche.

Pas de signes particuliers dans les mois précédents et notamment par d'anorexie ni d'amaigrissement.

Il s'agit d'une tuberculose de la moitié supérieure du champ droit, à type d'infiltrat excavé. Les recherches de bacilles sont positives à l'examen direct; admis dans un service parisien où il va rester plusieurs mois, il est traité par l'association Isoniazide-P.A.S./I.V.

Admis au sanatorium en 1956, l'amélioration radiologique est nette, mais une cavité axillaire persiste et l'expectoration contient toujours des bacilles. A la suite d'une lobectomie proposée et refusée, le malade sort sur sa demande et reprend un travail sans contrôle (octobre 1956).

A l'occasion, quelques mois plus tard (avril 1957), d'une consultation hospitalière pour hernie inguinale et devant le mauvais état général du malade, on pratique un cliché pulmonaire qui montre une dissémination nodulaire dans le champ droit, une caverne axillaire importante; la bacilloscopie est toujours positive.

Réadmis au sanatorium en mai 1957, l'état du malade, tant général que pulmonaire, s'améliore jusqu'à la fin de 1958, mais l'excavation persiste.

L'image pulmonaire reste ensuite stationnaire.

La création d'un pneumothorax à droite est tentée en septembre 1959, sans succès.

En novembre, le malade accuse une altération de l'état général, la toux et l'expectoration sont importantes; la vitesse de sédimentation est remontée à 27 mm et 45 mm. Bacilles ++ à l'examen direct.

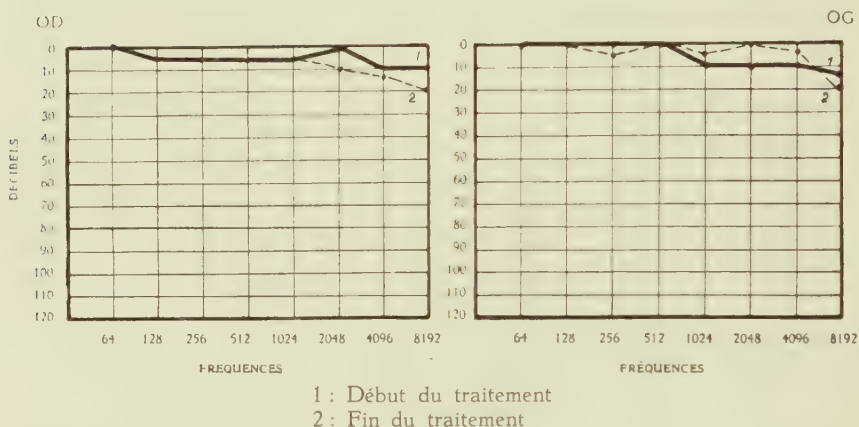
Un examen radiographique et tomographique montre une augmentation des dimensions de la cavité au sein d'un infiltrat dense et étendu à la moitié supérieure du champ droit.

Après le bilan habituel: examen rénal, examen cochléaire et labyrinthique avec audiogramme, hémogramme, le malade est mis à un traitement associant P.A.S./I.V. et Kanamycine à la dose de 1 g tous les deux jours, le 17 décembre 1959. Ce malade avait déjà reçu 179 g de Streptomycine et 153 g d'Isoniazide.

Début mars, après avoir reçu 43 g de Kanamycine, le résultat est le suivant:

- Amélioration nette de l'état général avec reprise de l'appétit et prise pondérale de 5 kg.
- Toux et expectoration ne sont plus que des phénomènes épisodiques.
- La recherche des bacilles est négative à l'examen direct, mais positive à la culture après tubage.

- La vitesse de sédimentation a été influencée par le traitement: 13 mm et 32 mm.
- L'examen du sédiment urinaire ne montre ni hématies, ni cylindres.
- L'étude de la radiographie pulmonaire et des tomographies montre une nette diminution de l'infiltrat qui est moins dense et moins étendu. La diminution du calibre de la caverne est incontestable, bien que modérée.
- L'examen audiométrique est sensiblement identique à celui de décembre.



CONCLUSION :

Résultat d'ensemble satisfaisant, mais le caractère d'ancienneté de cette tuberculose et la persistance depuis 1955 de la caverne sous-claviculaire chez ce malade refusant systématiquement toute intervention, doit faire réserver le pronostic.

OBSERVATION II

Monsieur E... G..., soixante et onze ans, ancien mineur

Tuberculose pulmonaire découverte en 1950, sans antécédents particuliers.

Atteinte unilatérale droite à type d'infiltrat non excavé du sommet, avec baciloscopie négative, traitée trois mois. Reprise de travail jusqu'en mai 1951, où une évolution avec importante atteinte de l'état général l'oblige à s'arrêter. Les recherches de bacilles sont positives. Création d'un pneumothorax à droite entretenu six mois, arrêté à la suite d'une réaction liquidienne importante avec surinfection ultérieure et fistulisation à la paroi antérieure, qui va durer cinq ans.

Le malade fait des séjours dans différents établissements avant d'être admis en 1958, au Centre Emile-Roux. Alors porteur d'une tuberculose bilatérale très étendue, polyexcavée, bacillifère avec importante atteinte de l'état général.

Traité par l'association P.A.S./I.V., Streptomycine et I.N.H.

Jusqu'en octobre 1959 : ce malade reçoit entre autre, successivement, sans aucune amélioration, tant radiologique que biologique : Cyclosérine, Pasiniazide, Rhéazide, Ethioniamide.

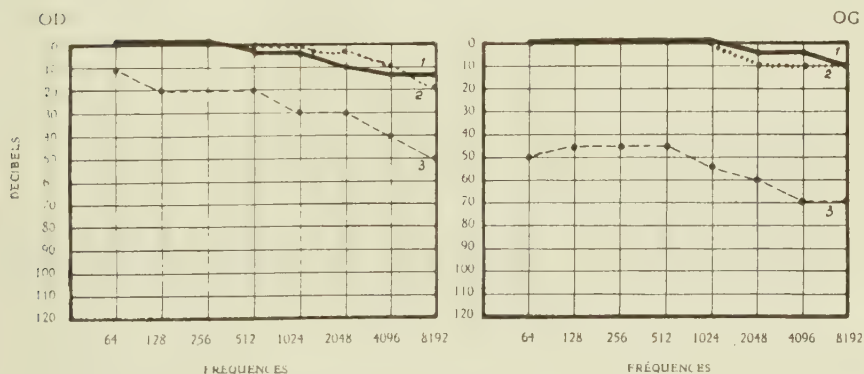
En décembre 1959 : poussée évolutive avec chute pondérale, vitesse de sédimentation à 116 mm et 125 mm, bacilles +++ à l'examen direct, une expectoration muco-purulente très abondante, une dyspnée et une évolution radiologique au niveau du champ gauche. Dissémination ulcéro-nodulaire à tout le poumon, avec augmentation des dimensions de la caverne du sommet.

Un antibiogramme, demandé antérieurement, nous montre une résistance totale à la Streptomycine (300 g), au Rhéazide, à l'Ethioniamide, partielle à l'Isoniazide et l'activité nette du P.A.S. et de la Kanamycine. Un traitement par P.A.S. est alors repris en association avec la Kanamycine à la dose de 1 g tous les deux jours, malgré une altération de l'audiogramme de 15 décibels dans les fréquences hautes pour l'oreille droite et 10 décibels pour l'oreille gauche (attitude motivée par l'état clinique alarmant du malade).

Le culot urinaire est normal, l'urée est à 0,50 g, la recherche d'albumine est négative, la numération-formule montre une anémie à 3.600.000 G.R. et une hyperleucocytose à 14.600 avec 66 % de polynucléaires.

Parallèlement, une série d'aérosols avec Kanamycine est entreprise à raison de 200 mg dans 5 cm³ d'eau bidistillée, matin et soir.

Le traitement commence le 15 décembre.



- 1 : Début du traitement
- 2 : Après 30 g de Kanamycine
- 3 : Après 38 g de Kanamycine

Les aérosols sont arrêtés après douze jours ; l'expectoration a diminué dans d'importantes proportions, la dyspnée est améliorée.

Après soixante jours de traitement, soit 30 g de Kanamycine, le malade ne présente aucun symptôme d'intolérance, en particulier aucun signe subjectif d'atteinte de la fonction auditive, aucun trouble labyrinthique, l'état général s'est sen-

siblement amélioré avec une reprise de l'appétit, et un audiogramme ne montre pas de modifications nettes par rapport au précédent.

Mais brusquement, le 27 février, après 38 g de Kanamycine, le malade accuse une diminution sensible de l'acuité auditive avec bourdonnements et impression de sifflements.

Le traitement est immédiatement arrêté.

Un audiogramme montre une chute importante sur la quasi-totalité des fréquences testées, et ce, de façon bilatérale, plus importante cependant à gauche.

L'état du malade a cependant bénéficié par ailleurs d'une amélioration notable.

En effet, si, sur le plan radiologique, l'amélioration reste médiocre, l'état général est par contre amélioré (gain de poids de 3 kg); la température oscille aux environs de 37°5, alors qu'elle était antérieurement à 38°-38°5; l'anémie et l'hyperleucocytose sont moins importantes, la vitesse de sédimentation a diminué à 21 mm et 52 mm.

Mais la bacilloscopie reste positive.

CONCLUSION :

Cette observation montre combien l'apparition de l'altération audiométrique a été brutale. L'importance des doses antérieures de Streptomycine (300 g) a eu certainement une incidence importante dans l'atteinte du nerf auditif.

Chez les sujets âgés, porteur d'une tuberculose ancienne, longuement traitée par la Streptomycine, la prudence commande qu'un examen audiométrique soit pratiqué fréquemment (tous les dix-quinze jours environ).

OBSERVATION III

Monsieur C..., soixante-deux ans

Tuberculose pulmonaire bilatérale découverte en avril 1958, antécédent de pleurésie séro-fibrineuse en 1951, traitée pendant six mois.

D'emblée, il s'agit d'une tuberculose grave avec grosse atteinte de l'état général, chez un malade par ailleurs éthylique. Atteinte bilatérale avec infiltrat étendu des sommets, excavé à gauche; bacilloscopie positive.

Traité par P.A.S./I.V., Streptomycine et Isoniazide. Admis dans le service en mai 1958, où l'on continue le même traitement.

L'amélioration est certaine, les recherches de bacilles deviennent négatives, l'état général s'améliore. Toutefois, la caverne du sommet gauche, importante, persiste sans modification notable au sein d'un parenchyme déjà bien nettoyé. Ce malade a reçu 112 g de Streptomycine et 104 g d'Isoniazide.

En mai 1959: reprise évolutive, radiologiquement et bactériologiquement confirmée. On institue un traitement par Cyclosérine avec les précautions d'usage, Ethioniamide et P.A.S./I.V. Après trois mois, les progrès sont peu nets, le traitement est bien supporté jusqu'à l'apparition d'une crise épileptique qui nous oblige à arrêter la Cyclosérine. On demande un antibiogramme qui montre une résistance totale à la Streptomycine, à l'Ethioniamide, à la Cyclosérine, une action valable de l'Isoniazide et l'absence de résistance au P.A.S. et à la Kanamycine.

Un bilan avant kanamycinothérapie montre :

- Un mauvais état général.
- Une anorexie rebelle à tout traitement symptomatique.
- Une recherche de bacilles positive.
- Une vitesse de sédimentation à 49 mm et 97 mm.
- Le culot urinaire et le taux d'urée sont normaux.
- La numération-formule sanguine montre une anémie légère et une lignée blanche sensiblement normale.
- L'audiogramme se révèle normal.

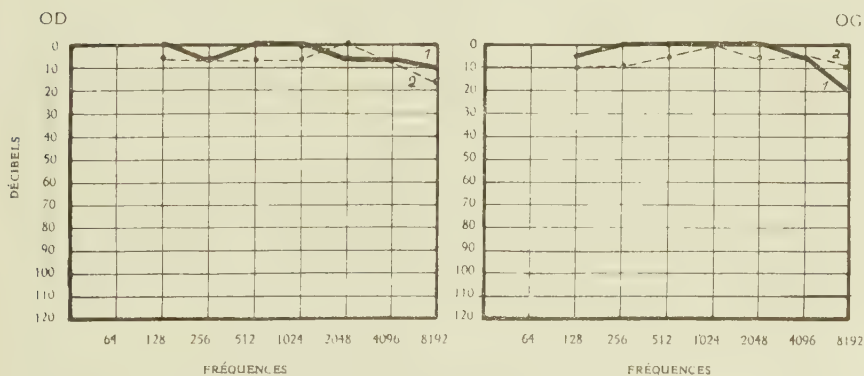
Pendant quatre-vingt-huit jours, du 11 décembre au 8 mars, ce malade reçoit 1 g de Kanamycine tous les deux jours et une perfusion quotidienne de P.A.S./I.V.

Au terme du traitement, après avoir reçu 44 g de Kanamycine, l'état du malade est le suivant :

- Etat général nettement amélioré avec prise de poids de 3,500 kg.
- La vitesse de sédimentation a régressé (27 mm et 54 mm).
- Deux recherches de bacilles (tubage) sont négatives.
- L'amélioration radiologique, par contre, est moins nette ; cependant la diminution des images nodulaires du champ droit est incontestable et la caverne du sommet gauche a diminué de volume.

(Le traitement a été arrêté le 8 mars pour cause de départ dans un autre sanatorium.)

Le traitement a été très bien supporté, aucune intolérance tant locale que générale. En particulier, les examens rénaux, le taux d'urée sanguine et l'examen audiométrique restent normaux.



1 : Début du traitement

2 : Fin du traitement

CONCLUSION :

L'ensemble des résultats obtenus est assez satisfaisant malgré une durée de traitement un peu courte. Dans le cas de ce malade, le pronostic à envisager est favorable.

OBSERVATION IV

Monsieur P... D..., cinquante ans

Tuberculose pulmonaire découverte en juin 1958. Entre dans le service le 28 novembre, la même année, avec une bacilloscopie d'emblée positive.

Antécédents pulmonaires :

- Pleurésie droite en 1918.
- Absès du poumon gauche traité chirurgicalement en 1941.
- Episode grippal en octobre 1957, trainant en longueur avec toux persistante.
- En décembre, une radioscopie pratiquée par le médecin traitant est normale, une recherche de B.K. est négative.
- En mai, une anorexie, un amaigrissement et une asthénie importante incitent le médecin à pratiquer une radiographie, qui montre un infiltrat du sommet gauche. La bacilloscopie est positive.

De juin 1958 à novembre : le malade est traité à domicile par l'Isoniazide (300 mg/jour). Devant l'absence d'amélioration, il est hospitalisé.

A l'entrée, l'examen montre un malade de faible constitution, porteur d'une tuberculose localisée au lobe supérieur gauche, de type ulcéro-caséeux, excavée, bacillifère.

- On note l'absence de température.
- Une vitesse de sédimentation à 36 mm et 62 mm.
- Une hyperleucocytose à 12.000 avec 70 % de polynucléaires.

Un traitement triple est entrepris : P.A.S./I.V., Streptomycine, I.N.H. De décembre 1958 à août 1959, l'amélioration, bien que très lente, est incontestable radiologiquement, tant sur clichés standards que sur tomographies. La vitesse de sédimentation est à 10 mm et 23 mm. Les bacilloscopies sont cependant continuellement positives.

A partir de septembre 1959 : le malade se plaint à nouveau d'asthénie, d'anorexie ; on note un fléchissement pondéral de 2,500 kg et une accélération de la vitesse de sédimentation à 25 mm et 36 mm. La température oscille aux environs de 38°.

Le P.A.S. est arrêté car le malade présente quelques signes d'intolérance (gastralgies, épisodes diarrhéiques), et remplacé par la Viocyne intramusculaire tous les deux jours. Cette dernière doit être interrompue après 17 injections, pour intolérance locale, douleur très vive, non résorption des injections. Un traitement à l'Ethionamide (suppositoires) est institué.

Mais après antibiogramme constatant que le malade reste sensible au P.A.S., à la Streptomycine et à la Kanamycine, on décide de le mettre à la Kanamycine à raison de 1 g tous les deux jours, par voie intramusculaire, associée au P.A.S./I.V. Le malade avait reçu au total 96 g de Streptomycine et 87 g d'Isoniazide.

Avant le début du traitement :

- Un culot urinaire révèle de très rares cylindres granuleux, sans hématies.
- Une recherche d'albumine est négative.
- Le dosage d'urée est à 0,40.
- La numération-formule sanguine est normale.
- L'examen labyrintique est normal.

La constatation d'un léger déficit auditif fait pratiquer un audiogramme qui révèle une chute de 10 décibels pour les sons aigus, à droite, et une chute de 20 décibels, à gauche, dans les mêmes fréquences.

Malgré cet état de chose, tenant compte de l'état du malade, le traitement est institué avec stricte surveillance.

En vingt jours, la température revient à la normale, l'asthénie et l'anorexie disparaissent.

La surveillance de l'appareil rénal ne montre aucune modification alarmante (pas d'albuminurie, volume urinaire normal, culot identique au précédent).

Le 12 février 1960 : pour la première fois la bacilloscopie est négative à l'examen direct, mais la culture reste positive. Après quarante jours de traitement, soit 20 g de Kanamycine, aucun signe d'intolérance.

Le 8 mars 1960 : recherche de bacilles négative à l'examen direct et culture négative après tubage.

Radiologiquement, amélioration : nette régression de l'infiltrat et diminution du calibre de la caverne.

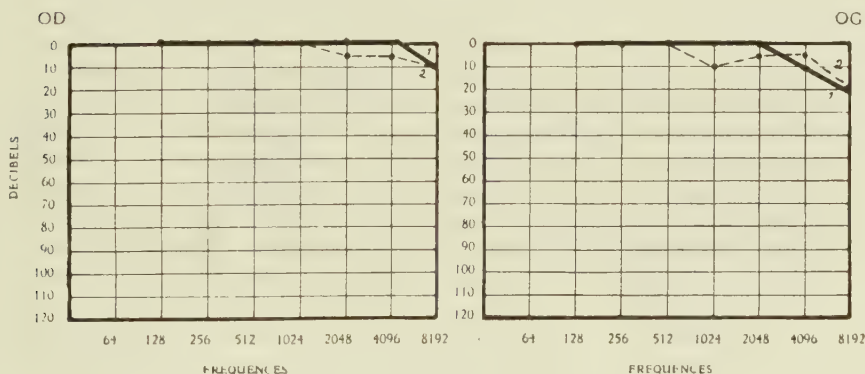
Vitesse de sédimentation : 9 mm et 20 mm.

Reprise pondérale de 4 kg.

Ce malade a reçu au total 41 g de Kanamycine.

Un deuxième audiogramme montre peu de modifications valables.

Le culot urinaire ne révèle ni cylindres, ni hématies.



1 : Début du traitement
2 : Fin du traitement

CONCLUSION :

L'amélioration radiologique, la négativation de la bacilloscopie, les critères d'amélioration générale et l'absence d'incidents cochléaires et rénaux permettent de classer cette observation dans les bons résultats.

OBSERVATION V

Monsieur R... T..., trente-quatre ans

Entre dans le service le 18 juillet 1959 ; il s'agit d'une tuberculose pulmonaire ayant débuté en 1943.

En 1943 : tuberculose unilatérale, infiltrat sous-claviculaire droite, bacilloscopie positive, pneumothorax entretenu deux ans et demi, larges adhérences du sommet. Assez bon résultat. B.K. —.

En 1947 : on découvre une évolution à droite avec apparition d'une caverne sous-claviculaire. B.K. +. Traité à domicile jusqu'en 1953, avec succès, semble-t-il.

En 1953 : apparition d'un épanchement purulent sur poche pleurale résiduelle à droite, traité à Tenon, puis à Brévannes. Le malade sort stabilisé en 1957, avec une poche pleurale asséchée. Convalescence et reprise du travail.

En 1958 : épisode aigu avec température à 40°. Réapparition de l'épanchement à droite.

Evolution de la tuberculose avec atteinte gauche à type d'infiltrat polyexcavé. B.K. +. Traité à Boucicaut. Est admis à Brévannes. Mauvais état général, malade presque cachectique. Température oscillant à 38°-38°5. Bacilloscopie positive. La vitesse de sédimentation est à 54 mm et 77 mm.

La radio montre une énorme atteinte bilatérale et un épanchement de la base droite. La ponction ramène un liquide purulent épais où l'on retrouve des bacilles à l'examen direct. Une épreuve au bleu de méthylène montre l'existence d'une fistule pleuro-pulmonaire.

Traité par P.A.S./I.V., Streptomycine et Isoniazide. Lavages pleuraux tous les trois jours, injections intrapleurales de Streptomycine (0,50 g) et Isoniazide (250 mg).

Après quatre mois, un antibiogramme montre une résistance au P.A.S., à la Streptomycine, ainsi qu'à l'Éthionamide. Il persiste une sensibilité à l'Isoniazide. On décide de mettre le malade à la Kanamycine + Isoniazide.

Les doses totales d'antibiotiques reçues par le malade sont les suivantes :

— Streptomycine : 325 g.

— P.A.S. : 412 flacons.

— I.N.H. : 205 grammes.

On fait un bilan :

— Audiogramme.

— Culot urinaire : normal.

- Urée : 0,35 g ; pas d'albuminurie.

— Numération-formule : hyperleucocytose : 17.000 G.B.

- Vitesse de sédimentation : 35 mm et 56 mm.

- B.K. ++ dans l'expectoration.

- B.K. + dans le liquide pleural.

Traitement entrepris le 26 décembre 1959.

Un gramme tous les deux jours de Kanamycine, en injections intramusculaires, avec 400 mg par jour d'Isoniazide. Deux lavages de plèvre par semaine sont pratiqués avec du sérum physiologique, puis injection intrapleurale de Kanamycine

à la dose de 250 mg. Devant l'absence d'intolérance, on passe à 500 mg, puis à 1 g avec 250 mg d'Isoniazide et 6 cm³ de sérum physiologique, représentant donc un volume total de 20 cm³.

Le 10 mars : le malade a reçu 34 g de Kanamycine intramusculaire et 16 g de Kanamycine en injections intrapleurales.

— La température varie entre 36°8 et 37°4.

— Amélioration de l'état général avec prise de poids de 4 kg.

— La vitesse de sédimentation : 23 mm et 39 mm.

— B.K. rares dans l'expectoration.

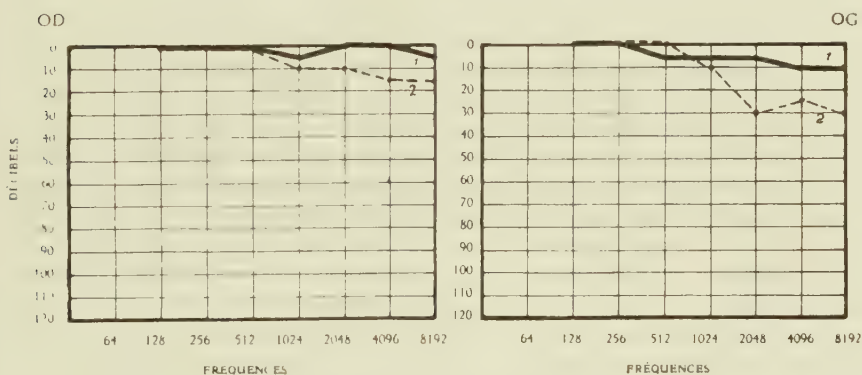
- Le liquide pleural est nettement plus fluide, moins abondant, B.K. + rares.

Radiologiquement : très nette amélioration à gauche. Diminution de l'infiltrat, diminution du calibre de la caverne sous-claviculaire droite, l'aspect de la poche pleurale n'est pas modifié. Les tomographies confirment ces résultats.

Audiogramme : chute de 30 décibels à gauche dans les fréquences entre 2048 et 8192, et 15 décibels à droite.

L'examen rénal ne montre aucun signe d'irritation, le dosage d'urée est resté normal.

Devant la chute importante de l'acuité auditive de l'oreille gauche et l'imminence du danger d'une surdité plus grave, on arrête le traitement.



1 : Début du traitement
2 : Fin du traitement

OBSERVATION VI

Monsieur L... G..., soixante-quatre ans, sans domicile fixe

Tuberculose pulmonaire gauche découverte en 1937 à la suite d'une hémoptysie. B.K. +.

En 1938, création d'un pneumothorax gauche entretenu quatre ans. Le malade est stabilisé.

En 1948 : Rechute et thoracoplastie gauche (5 côtes) apparemment stabilisées. Convalescence et reprise de travail.

En 1954 : nouvelle rechute. B.K. +. Le malade fréquente alors plusieurs services hospitaliers et plusieurs sanatoriums avant d'entrer dans le service en 1957. Il présente alors une tuberculose bilatérale, ulcéro-nodulaire, étendue, excavée au sommet gauche. Les bacilloscopies sont positives.

En 1959 : sous traitement, apparition d'une caverne sous-claviculaire droite, un abcès froid costal où l'on retrouve du bacille à la culture, traité chirurgicalement.

En 1960 : au mois de janvier, apparition d'une tuberculose épididymo-testiculaire qui se fistulise rapidement. Recherche de bacilles positive dans les urines. Les examens rénaux ne révèlent aucune localisation associée. L'état pulmonaire reste stationnaire, aucune amélioration.

Un antibiogramme, pratiqué en 1959, avait montré une résistance à la Streptomycine (311 g), au P.A.S. (517 flacons), à l'Isoniazide (234 g), à la Cyclosérine.

Un traitement par Kanamycine (1 g tous les deux jours) est commencé en janvier 1960 après avoir établi un bilan :

- Pas de cylindres au culot urinaire.
- Urée sanguine normale.
- Une vitesse de sédimentation à 21 mm et 41 mm.
- Une recherche de bacilles est positive.

Après avoir reçu 38 g de Kanamycine, le résultat est le suivant :

- Régression de la caverne sous-claviculaire droite.
- Diminution de la vitesse de sédimentation à 17 mm et 31 mm.
- Surtout recherche des bacilles négative à deux reprises (à l'examen direct et sur culture après tubage) pour la première fois depuis deux ans.
- L'amélioration de l'atteinte épididymo-testiculaire est également nette.

Les audiogrammes du début et de fin de traitement n'ont pu être pratiqués, mais on ne retrouve aucun trouble labyrinthique ni de baisse de l'acuité auditive.

CONCLUSION :

Assez bon résultat d'ensemble, tant radiologique que bactériologique, sans incidents toxiques.

OBSERVATION VII

Monsieur E... F..., cinquante-huit ans, employé à la S.N.C.F.

Tuberculose pulmonaire découverte en 1944, lors d'un examen systématique : opacité du sommet droit, B.K. —, repos sans traitement. Un an plus tard, l'opacité du sommet droit s'est excavée, la recherche de bacilles est positive. Création d'un pneumothorax droit entretenu trois ans. Après un an de repos, le malade reprend un travail à mi-temps. Retraité en 1957 ; bon état général.

En janvier 1959, apparition d'une asthénie progressivement croissante avec anorexie et amaigrissement. Un examen radiographique montre un niveau liquide à droite. La recherche de bacilles est positive.

Le malade est alors admis dans le service. Sur radiographies et tomographies, on constate :

- L'existence d'une poche pleurale à droite avec niveau liquide.
- Un poumon droit, siège d'une rétraction importante.
- Quelques nodules disséminés dans le champ droit, mis en évidence après ponction.
- Le poumon gauche est normal.

La recherche des bacilles est positive.

La vitesse de sédimentation est accélérée : 60 mm et 86 mm.

Une ponction retire 200 cm³ d'un pus franc et épais où l'on retrouve des bacilles. Une épreuve au bleu de méthylène reste cependant négative. Après ponction, l'examen radiologique révèle l'existence d'une volumineuse poche pleurale postérieure.

Bilan habituel, et l'on entreprend un traitement par la Kanamycine associée à l'Isoniazide.

Un gramme de Kanamycine tous les deux jours par voie intramusculaire et après ponction évacuatrice, lavage de la poche pleurale au sérum physiologique, injection intrapleurale de 250 mg de Kanamycine dans 10 cm³ de sérum physiologique, pour la première injection. Ne constatant aucun signe d'intolérance, nous augmentons la dose à 500 mg, puis 1 g, deux fois par semaine, avec 16 cm³ de sérum physiologique, obtenant ainsi un volume total de 20 cm³.

1^{er} mars : après deux mois de traitement, l'état général s'est amélioré (30 g de Kanamycine). Prise de poids de 1,500 kg.

- La vitesse de sédimentation a diminué (37 mm et 49 mm).
- La recherche des bacilles est négative à l'examen direct (à deux reprises). Mais la culture après tubage reste positive.
- Le pus pleural est nettement plus fluide et moins abondant, la recherche des bacilles y est cependant toujours positive.
- Les images nodulaires du champ droit sont légèrement influencées par le traitement.

Le 15 avril, ce malade a reçu 52 g de Kanamycine :

- Les recherches de bacilles sont négatives (examen direct et culture après tubage).
- Le liquide pleural est fluide, très peu abondant et le B.K. n'y est plus retrouvé.
- Les images du champ droit sont en nette involution.

On note l'absence d'intolérances : pas d'irritation pleurale, pas d'altération du culot urinaire ni de l'hémogramme, à part une discrète éosinophilie (4 éléments).

Chez ce malade, nous n'avons pu faire pratiquer d'audiogramme, mais l'acuité auditive semble être restée normale : absence de bourdonnements ou de sifflements.

Les injections intrapleurales ont été très bien supportées.

CONCLUSION :

Très bon résultat pleural, sans signes d'irritation locale. Bon résultat d'ensemble avec amélioration radiologique et négativation de la bacilloscopie.

OBSERVATION VIII

Monsieur S... G..., cinquante-deux ans

Tuberculose pulmonaire découverte en 1953. B.K. positifs. Traitée par P.A.S./I.V., Streptomycine et Isoniazide. Stabilisée après dix-huit mois de traitement. Convalescence et reprise de travail avec contrôle médical.

En 1956 : rechute, bilatéralisation, apparition d'une caverne sous-claviculaire droite ; après antibiothérapie de quatre mois, on crée un pneumothorax à droite entretenu un an, sans amélioration notable.

Fin 1958 : apparition d'un niveau liquide à droite sur poche pleurale, où l'on retrouve des bacilles.

En 1959 : au moins de décembre, état général assez satisfaisant, les images radiologiques du champ gauche sont en nette régression, la recherche des bacilles dans l'expectoration est négative, mais la suppuration pleurale persiste et le malade est soumis à une aspiration locale. Devant l'échec de l'antibiothérapie locale associée, on décide d'entreprendre un traitement intrapleurale avec la Kanamycine.

Technique : injection intrapleurale par l'orifice de 250 mg de Kanamycine en solution dans 10 cm³ de sérum physiologique avec suppression pendant six heures de l'aspiration. Mais à la première intrapleurale, le malade accuse une rapide sensation de malaise, avec céphalée violente, sueurs profuses, dyspnée et clocher thermique à 39°. Tout rentre dans l'ordre en vingt-quatre heures, mais le traitement est arrêté, car ne pouvant savoir avec certitude si ces incidents étaient en rapport avec une action du médicament, ou en rapport avec le traumatisme spécial que peut représenter toute manœuvre au niveau d'une plèvre, nous avons préféré nous abstenir de toute autre action pouvant être grave.

CONCLUSION :

La dose de 250 mg de Kanamycine destinée à tester la sensibilité du sujet, avant de passer à une dose de 500 mg, puis de 1 g, semble ne pas avoir été supportée, alors que les deux autres malades soumis à une dose de 1 g deux fois par semaine pendant deux mois n'ont présenté aucun signe d'intolérance.

* *

Dans le cadre de ces observations concernant des tuberculoses isolées (5 cas) ou associées à une atteinte pleurale (3 cas), nous avons obtenu des résultats, certes variables, mais cependant intéressants.

Un traitement a dû être interrompu pour atteinte cochléo-vestibulaire brutale, un autre pour intolérances locales et générales dès la première injection intrapleurale.

Les autres malades n'ont pas présenté, dans l'ensemble, d'intolérances importantes.

OBSERVATIONS DES TUBERCULEUX DIABETIQUES

OBSERVATION IX

Monsieur R... R..., quarante-six ans, ancien footballeur

Découverte d'une tuberculose pulmonaire en 1953, à la suite d'un épisode fébrile avec amaigrissement et asthénie. Les recherches de bacilles sont d'emblée positives.

D'autre part, le malade présente un diabète important, instable, avec poussées d'acidose fréquentes, découvert en 1934 ; des crises d'asthme depuis l'âge de sept ans et une névralgie du trijumeau depuis 1948, avec crises fréquentes ayant nécessité deux alcoolisations.

Il est traité dans le service pour sa tuberculose et son diabète depuis 1954.

Un pneumothorax droit, créé en 1956, est entretenu deux ans, sans grande amélioration.

Une caverne para-hilaire gauche apparaît en 1957. L'état du malade reste stationnaire jusqu'en décembre 1959 ; les recherches de bacilles sont constamment positives ; à cette date, poussée évolutive avec augmentation de la taille de la caverne para-hilaire gauche, atteinte de l'état général ; la vitesse de sédimentation est à 26 mm et 54 mm.

Doses antérieures d'antibiotiques : 386 g de Streptomycine, 589 flacons de P.A.S., 197 g d'Isoniazide.

On entreprend un traitement avec la Kanamycine (1 g tous les deux jours) associée à l'Isoniazide.

Le 2 janvier 1960 : l'hémogramme révèle une anémie à 3.860.000 G.R. Le culot urinaire, le taux d'urée sanguine sont normaux. Examen labyrinthique et audiogramme sont également normaux.

Au 1^{er} avril 1960 : le malade a reçu 46 g de Kanamycine. Radiologiquement, pratiquement aucune amélioration :

- Mais l'état général est meilleur, avec reprise pondérale (3 kg).
- La vitesse de sédimentation est à 16 mm et 32 mm.
- Les recherches de bacilles demeurent positives.

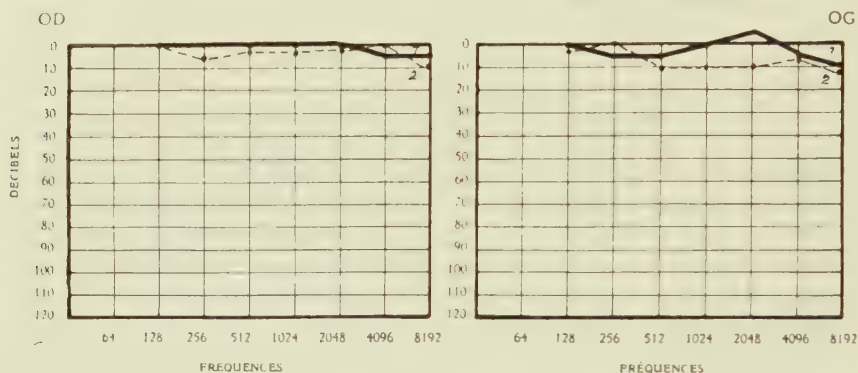
Pendant la durée du traitement, aucun signe d'intolérance :

- Pas d'albuminurie.
- Pas de modification de la courbe d'urine.
- Pas d'hématies ni de cylindres au culot urinaire.
- L'urée sanguine est normale.
- Audiogramme normal.

CONCLUSION :

Au total, pas de modifications de la tuberculose ; on note seulement une

amélioration de l'état général et une diminution de la vitesse de sédimentation. Le traitement a été bien supporté, sans incidents rénaux ou cochléo-vestibulaires.



1: Début du traitement
2: Fin du traitement

OBSERVATION X

Monsieur E... H..., cinquante-huit ans

En 1952 : découverte d'une tuberculose pulmonaire soignée pendant six mois en milieu hospitalier, puis jusqu'en 1956 à domicile. Streptomycine et Isoniazide (grosses doses de Streptomycine : 169 g).

En 1955 : découverte d'un diabète important, traité par régime et insuline.

A cette date, le malade présente une tuberculose bilatérale ulcéro-nodulaire avec caverne sous-claviculaire gauche. Les recherches de bacilles sont constamment positives.

En 1957 : on remarque une baisse importante de l'acuité auditive, un audiogramme montre une atteinte bilatérale avec chute de 60 à 70 décibels (2896 à 8192). Atteinte expliquée par l'importance des doses de Streptomycine reçues par ce malade (261 g).

Jusqu'au début de 1960, l'état de ce malade ne subira que peu de modifications. Dans l'ensemble, les images radiologiques multi-excavées restent stationnaires dans les deux champs.

- Les recherches de bacilles sont continuellement positives.

La vitesse de sédimentation reste élevée (30 mm, 51 mm).

Toutes les médications anti-tuberculeuses ont été essayées chez ce malade, sauf Kanamycine et Ethioniamide. Nous décidons en conséquence d'instituer un traitement associant ces deux antibiotiques, après le bilan habituel qui montre :

- Un état général moyen, pas de température.
- Une recherche de bacilles positive.
- Culot urinaire et taux d'urée sont normaux.

- Une recherche d'albumine négative.
- Un hémogramme normal, mis à part une éosinophilie à 6 éléments.
- Une vitesse de sédimentation à 27 mm et 33 mm.
- Un audiogramme montre une atteinte bilatérale importante (due à la Streptomycine et signalée en 1957) avec chute de 60 décibels des deux côtés dans les fréquences de 2000 à 8000.

Nous nous proposons donc de surveiller spécialement toute modification de l'audiogramme.

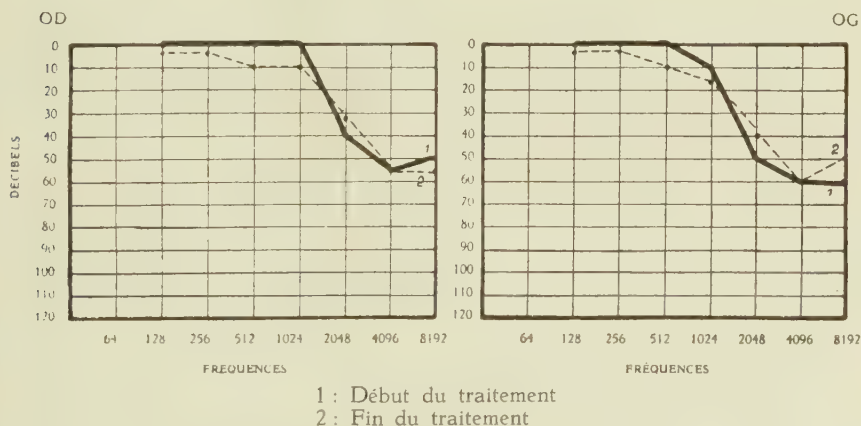
Après une dose de 34 g de Kanamycine, le résultat est le suivant :

- Légère amélioration de l'état général, sans prise de poids.
- Diminution de la vitesse de sédimentation à 16 mm et 28 mm.
- Les culots urinaires sont restés normaux.
- L'examen audiométrique n'a pas été modifié.
- Les modifications radiologiques ne sont pas assez nettes pour être valables.
- Deux recherches successives de bacilles demeurent positives.

CONCLUSION :

Aucune amélioration chez ce malade, si ce n'est un meilleur état général et une légère diminution de la vitesse de sédimentation.

Il est cependant intéressant de remarquer l'absence d'évolution des troubles cochléo-vestibulaires, chez un homme présentant une atteinte importante de l'audition sous streptomycinothérapie.



OBSERVATION XI

Monsieur T... R..., soixante ans

Porteur d'une tuberculose pulmonaire bilatérale, excavée, bacillifère, découverte en 1954, accompagnée d'un diabète important découvert en 1955, traité par l'insuline, avec glycémies très instables et cétonurie fréquente.

Pas d'antécédents pulmonaires particuliers. Après antibiogramme, devant l'absence d'amélioration, on met le malade à la Kanamycine associée à l'Ethioniamide.

Ayant déjà reçu 320 g de Streptomycine, on pratique un audiogramme qui se révèle sensiblement normal :

- La vitesse de sédimentation est à 33 mm et 58 mm.
- La bacilloscopie est positive.
- L'hémogramme est normal.
- Aucune altération du culot urinaire.
- Le taux d'urée est normal.

La Kanamycine est bien supportée à la dose de 1 g tous les deux jours.

Après vingt jours de traitement, le malade prétend « se sentir mieux », mais le 7 mars, le malade sort sur sa demande, n'ayant reçu que 16 g de Kanamycine.

CONCLUSION :

La modicité des doses reçues par ce malade ne permet pas de tirer une conclusion valable de son observation. Il convient seulement de mentionner l'absence de réactions locales ou générales.

OBSERVATION XII

Monsieur M... C..., soixante-cinq ans, retraité S.N.C.F.

Tuberculose pulmonaire découverte en mars 1950, lors d'un séjour hospitalier pour sympathectomie lombaire (artérite). Lésions bilatérales étendues. La recherche des bacilles est positive. Un traitement par Streptomycine, associée au P.A.S., amène une amélioration importante avec une bacilloscopie négative. Le malade rentre chez lui et continue un traitement.

Antécédents de bronchite chronique, emphysème associé.

En 1950 : au mois de septembre, découverte d'un diabète équilibré par régime et insulinothérapie.

En 1952 : rechute de la tuberculose, traitée en milieu hospitalier et améliorée. Le malade fait ensuite un séjour au sanatorium de Champrosay avant d'entrer dans le service en 1953.

Il présente alors une tuberculose ulcéro-caséeuse bilatérale, excavée à droite. La recherche de bacilles est négative à cette époque.

De 1953 à 1959 : alternativement, améliorations et périodes stationnaires. Les bacilloscopies sont très fréquemment positives.

Une insuffisance cardiaque avec importants phénomènes dyspnéiques a progressivement évolué depuis 1954.

Ayant reçu des doses importantes de tous les principaux anti-tuberculeux (327 g de Streptomycine, 201 g d'Isoniazide, 538 flacons de P.A.S.) et devant l'état stationnaire du malade, on entreprend un traitement par la Kanamycine au début de janvier 1960, associée à l'Ethioniamide.

- L'état général est alors moyen.

- Il existe une importante atteinte bilatérale à majoration gauche, avec cavernes para-hilaire et sous-claviculaire.
- La vitesse de sédimentation est à 10 mm et 27 mm.
- Culot urinaire, hémogramme et urée sanguine sont normaux.
- La bacilloscopie est positive (à trois reprises).

On n'a pu pratiquer d'audiogramme, l'état cardiaque du malade interdisant tout transport. Quotidiennement, on surveille l'apparition possible de troubles subjectifs auriculaires.

Le malade reçoit 45 g de Kanamycine (1 g tous les deux jours).

Début avril, un bilan de contrôle complet montre :

- Un état général sans modification (le malade a même accusé une légère perte de poids).
- La vitesse de sédimentation n'a été que peu modifiée (7 mm et 22 mm).
- L'état radiologique est stationnaire.
- Mais les recherches de bacilles (examen direct et culture après tubage) sont négatives.
- Hémogramme et taux d'urée sont restés normaux.
- Pas de vertiges ni de sifflements auriculaires.
- Quelques cylindres granuleux au culot urinaire.

CONCLUSION :

L'état radiologique et l'état général n'ont pas été influencés par le traitement, alors que les tests bactériologiques sont négatifs.

Traitement bien supporté; signalons quelques cylindres granuleux au dernier culot urinaire, apparemment pas d'atteinte de la huitième paire crânienne.

OBSERVATION XIII

Monsieur G... G..., cinquante-huit ans

Tuberculose pulmonaire découverte en 1954, en consultation hospitalière, à la suite d'un fléchissement de l'état général. Traité pendant quinze mois en milieu hospitalier, le malade sort stabilisé.

Ce malade présente en outre un diabète découvert en 1930, nécessitant de grosses doses d'insuline.

En 1956 : à l'occasion d'une hospitalisation pour polynévrite éthylique, on découvre à nouveau une expectoration riche en bacilles.

Il est admis dans le service en juillet 1956 et présente alors une tuberculose droite avec dissémination nodulaire étendue à la moitié supérieure du champ pulmonaire et cavernes sous-claviculaire et para-hilaire.

Jusqu'en 1959 : les bacilloscopies sont de plus en plus souvent positives, et l'état pulmonaire s'est peu modifié. Ce malade a reçu des doses très importantes des principaux anti-tuberculeux et notamment 271 g de Streptomycine, 194 g d'Isoniazide.

Un traitement par la Kanamycine est entrepris en janvier 1960, après un bilan qui montre :

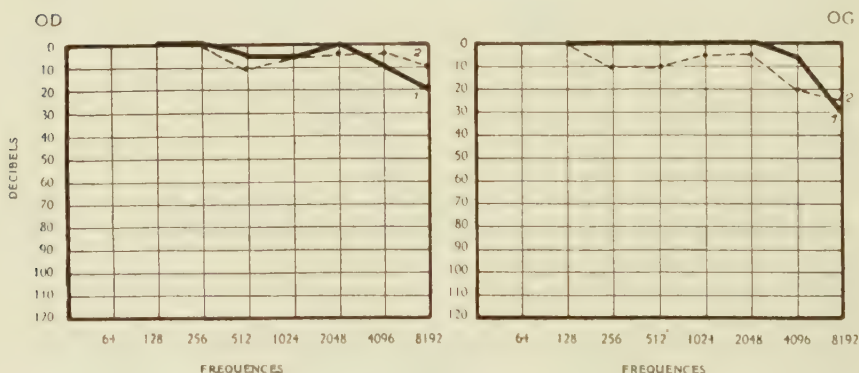
- Un bon état général.
- Un diabète équilibré par 110 unités d'insuline ordinaire quotidiennement.
- Une bacilloscopie positive.
- Une vitesse de sédimentation à 20 mm et 38 mm.
- Le culot urinaire, le taux d'urée et l'hémogramme sont normaux.
- L'audiogramme montre une atteinte discrète dans les fréquences élevées.

Après quatre-vingt-dix jours de traitement (soit 45 g de Kanamycine), le résultat est le suivant :

- Pas d'amélioration radiologique.
- Négativation de la bacilloscopie.
- Vitesse de sédimentation non influencée par le traitement.
- Quelques cylindres granuleux au culot urinaire, pas d'albuminurie.
- L'hémogramme et le taux d'urée sont restés normaux.
- Pas de modification pondérale, ni de l'état général.
- L'audiogramme ne présente pas de modifications importantes.

CONCLUSION :

Malgré la négativation de la bacilloscopie, le résultat d'ensemble est médiocre.



1 : Début du traitement
2 : Fin du traitement

Si l'audiogramme est resté normal, il convient de noter l'existence d'une cylindrurie, sans albuminurie ni hématurie microscopique.

OBSERVATION XIV

Monsieur M..., quarante-deux ans, radio-électricien

En 1943 : on découvre un diabète et une tuberculose pulmonaire gauche, localisée au sommet, excavée ; la bacilloscopie est positive. Amélioration mais rechute en 1948, avec dissémination à gauche (images nodulaires).

En 1949 : pleurésie séro-fibrineuse à droite suivie d'une flambée évolutive avec dissémination bilatérale.

Jusqu'en 1954 : alternativement, évolution et amélioration avec transitoirement des périodes où les recherches de bacilles sont négatives.

Le diabète est très instable, très difficile à équilibrer.

En 1959 : le malade présente une tuberculose bilatérale très étendue, multi-excavée, surtout à gauche, bacillifère, avec une vitesse de sédimentation à 15 mm et 33 mm.

L'état général est médiocre.

Novembre 1959 : point douloureux thoracique gauche, température à 40°. La radioscopie montre une opacité totale de tout le champ pulmonaire gauche.

Une radiographie et une série de tomographies confirment la prise en masse de tout le champ gauche par un processus de caséification massif à type de pneumonie caséuseuse.

Le malade est mis d'emblée à la Kanamycine (les doses très importantes d'anti-tuberculeux reçu depuis dix ans, nous font les éliminer, pour nous adresser à cet antibiotique nouveau) (376 g de Streptomycine, 293 g d'Isoniazide).

Le bilan complet habituel est pratiqué :

- Mauvais état général avec température à 40°.
- Vitesse de sédimentation à 15 mm et 33 mm.
- La bacilloscopie est positive.
- Culot urinaire et taux d'urée sont normaux.
- L'audiogramme montre l'absence totale de réponse pour l'oreille droite, et une chute de 20-30 décibels dans les fréquences 4096 et 8192.

On commence le traitement en surveillant tout particulièrement la fonction auditive.

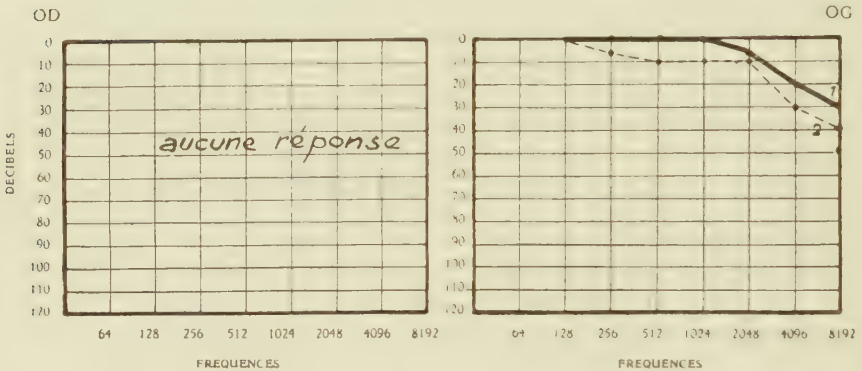
En vingt jours, la température revient progressivement à la normale. Un audiogramme après 30 g de Kanamycine est en rapport avec celui effectué au début du traitement.

Le malade accusant quelques sifflements et bourdonnements d'oreille, on arrête le traitement ; la dose totale de Kanamycine reçue s'élève à 59 g.

Le bilan terminal montre :

- Une amélioration de l'état général avec température normale.
- La vitesse de sédimentation reste inchangée.
- La bacilloscopie est positive.
- Le culot urinaire révèle quelques cylindres granuleux et de nombreuses hématies.

- Taux d'urée normal, pas d'albuminurie.
- Les examens radiographiques et tomographiques montrent en même temps qu'un poumon gauche resté opaque, une rétraction importante à gauche avec ascension de la coupole diaphragmatique et déviation du médiastin.
- L'audiogramme révèle une nouvelle diminution (légère) de l'audition sur toutes les fréquences.



CONCLUSION :

L'arrêt du traitement, dès les premiers troubles subjectifs de l'audition, a certainement permis d'éviter une atteinte qui aurait pu être grave chez ce malade dont l'oreille droite ne possède plus aucune sensibilité (376 g de Streptomycine).

Le dernier culot urinaire montre une hématurie microscopique et une cylindrurie qui n'ont pas été retrouvées quinze jours plus tard.

Le retour de la température à la normale et l'amélioration de l'état général, sont à mettre à l'actif de cet antibiotique qui, à un moment où tous les autres antituberculeux n'agissaient plus, a permis incontestablement de stopper le processus évolutif.

OBSERVATION XV

Monsieur M... H..., cinquante-cinq ans, manœuvre

Tuberculose pulmonaire découverte en 1955 à la suite d'une hospitalisation pour abcès du poumon gauche. Il s'agit d'un infiltrat de la base droite. La recherche des bacilles est positive. Traité trois mois par Streptomycine, P.A.S. et Isoniazide. B.K. négatifs.

Des images suspectes du sommet gauche font pratiquer une bronchoscopie et un lipiodol, qui permettent d'affirmer l'existence d'une dilatation des bronches.

Un traitement à l'Isoniazide est poursuivi à domicile avec surveillance régulière en dispensaire.

En novembre 1957 : admis à nouveau en milieu hospitalier à la suite d'une hémoptysie de moyenne abondance. On se trouve en présence d'une tuberculose ayant évolué au niveau du champ droit avec dissémination nodulaire. Les bacilloscopies sont à nouveau positives.

C'est alors que l'on découvre un diabète léger équilibré par le régime et de petites doses d'insuline.

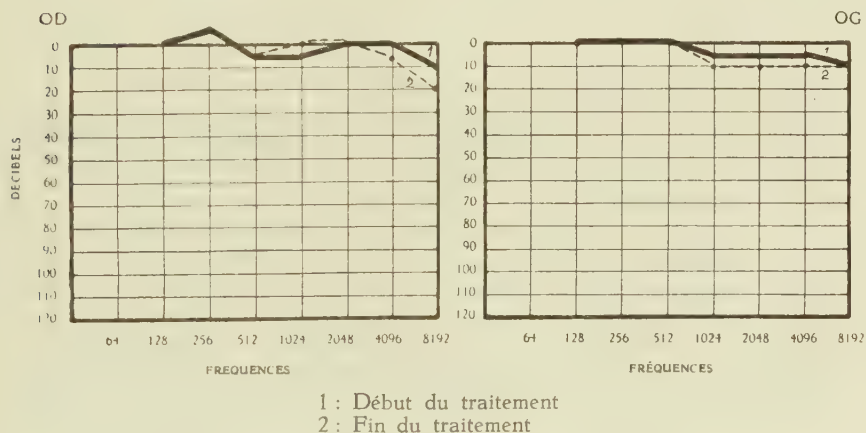
Ensuite, séjour de huit mois en milieu hospitalier.

En 1959 : il entre dans le service, il présente encore quelques images nodulaires à la base droite et une caverne sous-claviculaire gauche. La bacilloscopie est négative.

En janvier 1960 : pratiquement aucune modification de l'état pulmonaire. Un traitement par la Kanamycine est entrepris après le bilan habituel qui se révèle normal quant aux examens urinaires et audiométriques.

— La vitesse de sédimentation est alors de 17 mm et 40 mm.

— La bacilloscopie est négative.



Après trois mois de traitement, soit 45 g de Kanamycine, le résultat est le suivant :

- Etat général stationnaire.
- Amélioration radiologique confirmée sur tomographie intéressant les nodules du champ droit qui ont pratiquement disparu et la caverne sous-claviculaire gauche dont les dimensions ont diminué.
- La vitesse de sédimentation n'a été que peu influencée (on la retrouve à 15 mm et 39 mm).
- La bacilloscopie est restée négative.
- Le culot urinaire, le taux d'urée et l'héogramme sont normaux.
- L'audiogramme est normal.

CONCLUSION :

Bon résultat, avec nette amélioration radiologique sans incidents rénaux ni altérations audiométriques.

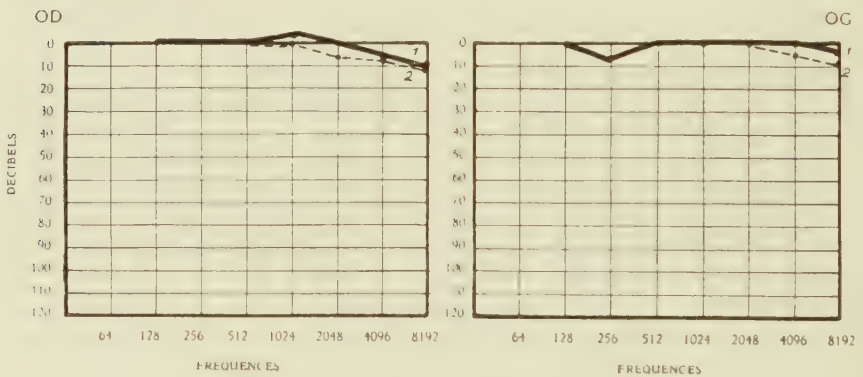
OBSERVATION XVI

Monsieur R... B..., cinquante-six ans, employé aux P.T.T.

Diabète découvert en 1950, régulièrement suivi en milieu hospitalier ; il s'agit d'un diabète difficile à équilibrer. Rien à signaler jusqu'en 1958 où, lors d'une admission à l'hôpital pour une plaie ne cicatrisant pas, on découvre une tuberculose pulmonaire, infiltrat du sommet droit non excavé ; la bacilloscopie est positive.

Pas d'antécédents pathologiques à signaler, en particulier aucun antécédent pulmonaire.

En janvier 1959, le malade entre dans le service avec la persistance d'une image pathologique au niveau du sommet droit. Recherche de bacilles négative à l'examen direct et à la culture. Le traitement par P.A.S., Isoniazide et Streptomycine est poursuivi.



1 : Début du traitement
2 : Fin du traitement

En décembre 1959, on constate que l'infiltrat du sommet n'a pratiquement pas été influencé par le traitement depuis plusieurs mois. La vitesse de sédimentation reste élevée à 25 mm et 56 mm. On entreprend alors un traitement par la Kanamycine, après le bilan habituel, en association avec l'Ethioniamide :

- Culot urinaire, taux d'urée et hémogramme sont normaux.
- L'examen audiométrique est normal.

Après trois mois de traitement (46 g de Kanamycine), le résultat est le suivant :

- Les examens radiographiques et tomographiques révèlent une légère amélioration au niveau du sommet droit.
- La bacilloscopie est toujours négative.
- La vitesse de sédimentation n'a pratiquement pas subi de modification (23 mm et 51 mm).
- L'état général, par contre, est amélioré avec prise de poids de 1,500 kg.
- Le culot urinaire et le taux d'urée restent normaux.
- A l'héogramme, on trouve une discrète éosinophilie (4 éléments).
- L'audiogramme ne présente pas de modifications notables.

CONCLUSION :

Au total, résultat des plus moyens, très peu de modification radiologique, vitesse de sédimentation inchangée.

Pas d'altération rénale ni d'atteinte cochléo-vestibulaire.

OBSERVATION XVII

Monsieur L... M..., quarante et un ans

Tuberculose pulmonaire découverte en 1955, à l'occasion d'un examen systématique : il s'agit d'images ulcéro-nodulaires du sommet gauche avec caverne sous-claviculaire ; la recherche des bacilles est positive.

Traité en milieu hospitalier puis sanatorial, où il a reçu un traitement triple : P.A.S./I.V., Streptomycine et Isoniazide. Bacilloscopie négative.

En avril 1957 : découverte d'un diabète équilibré par l'insuline.

En juillet 1957 : évolution de la tuberculose avec images nodulaires à la partie moyenne du champ droit, la recherche de bacilles est positive.

En août 1957 : il est admis dans le service. Traité pendant un an, avec peu d'amélioration de sa tuberculose. Il sort en juillet 1958, contre avis médical.

En novembre 1959 : ce malade est réhospitalisé avec une tuberculose qui a évolué à gauche, et un diabète déséquilibré avec acétonurie +++ (son admission a eu lieu à la suite d'une hémoptysie importante).

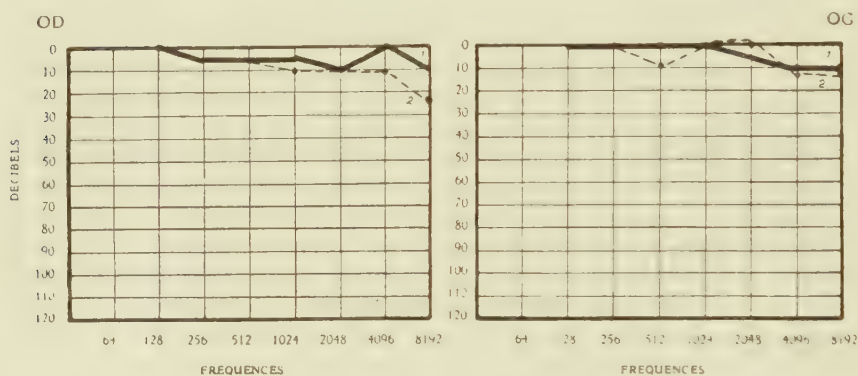
Ayant déjà reçu de très grosses doses de tous les anti-tuberculeux classiques, le malade est mis à un traitement par la Kanamycine, après le bilan habituel, où l'on retrouve notamment :

- Un culot urinaire, un taux d'urée et un hémogramme normaux.
- Un audiogramme sensiblement normal.
- Une vitesse de sédimentation à 36 mm et 64 mm.
- La bacilloscopie et la culture après tubage sont négatives.
- L'état général est mauvais avec température oscillant aux environs de 38°-38°5.

Le 1^{er} avril : le malade a reçu 47 g de Kanamycine et le résultat est le suivant :

- Amélioration de l'état général avec température normale, sans prise de poids.

- La vitesse de sédimentation, après une accélération à 51 mm et 86 mm au début de février, est retrouvée à 40 mm et 67 mm.
- Pas de modifications notables à l'examen radiographique.
- Les recherches de bacilles demeurent négatives.
- Le culot urinaire, le taux d'urée et l'hémogramme sont restés normaux.
- L'examen audiométrique est identique au premier.



1 : Avant traitement
2 : Après traitement

CONCLUSION :

Aucune amélioration radiologique. Notons seulement une amélioration de l'état général et un retour de la température à la normale.

Pas de signes d'irritation rénale, ni de troubles auditifs.

OBSERVATION XVIII

Monsieur J... H..., cinquante-neuf ans, représentant

Tuberculose pulmonaire découverte en 1950 ; lésions ulcéro-nodulaires bilatérales à prédominance gauche ; les recherches de bacilles sont positives. M. H... est en outre porteur d'un diabète découvert en 1936, équilibré dix ans par le régime seul, puis par insulinothérapie à partir de 1947.

Le malade fait un séjour en milieu hospitalier, puis en sanatorium où l'on essaye de créer un pneumopéritoine qui est abandonné après six mois d'insufflation, et un pneumothorax gauche qui échoue.

En mai 1953 : le malade sort sur sa demande avec une tuberculose certes améliorée mais loin d'être stabilisée, après plus de deux ans par le traitement suivant : Streptomycine, P.A.S., puis Isoniazide. Il reprend son travail sans surveillance médicale (pendant un an), puis sous surveillance régulière.

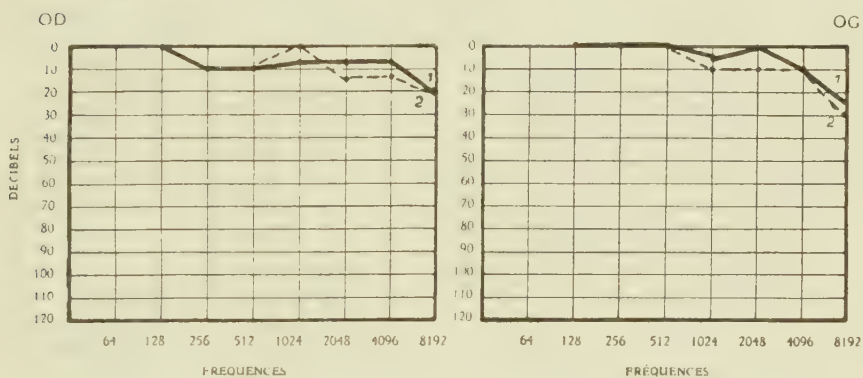
En septembre 1955 : rechute avec altération de l'état général, évolution radiologique à gauche avec infiltrat para-hilaire et images nodulaires, mais bacilloscopies négatives. Le malade est traité en milieu hospitalier.

De 1955 à 1959 : M. H... fera cinq séjours en milieu hospitalier ou sanatorial, car il sort chaque fois sans attendre une guérison réelle. Il a reçu de grosses doses de Streptomycine, P.A.S., Isoniazide, Cyclosérine.

En octobre 1959 : il est admis dans le service, porteur d'une tuberculose bilatérale, excavée à gauche dans la région sous-claviculaire, ayant déjà reçu : 366 g de Streptomycine, 186 g d'Isoniazide, 540 flacons de P.A.S.

Un traitement par Kanamycine est entrepris en association avec Ethioniamide, après le bilan habituel :

- Vitesse de sédimentation à 13 mm et 24 mm.
- Bacilloscopies négatives et culture négative.
- Examen radiographique et tomographique.
- Le culot urinaire révèle la présence de quelques cylindres granuleux.
- Pas d'albuminurie et taux d'urée normal.
- Hémogramme normal.
- Audiogramme : petite chute bilatérale de 10-20 décibels à la fréquence 8192.



1 : Début du traitement
2 : Fin du traitement

Après trois mois et demi de traitement (51 g de Kanamycine), le résultat est le suivant :

- Très bonne amélioration radiologique et tomographique : la caverne sous-claviculaire a presque totalement disparu.
- Les recherches bactériologiques à l'examen direct et par culture sont restées négatives.
- La vitesse de sédimentation a été améliorée : 8 mm et 17 mm.
- Taux d'urée et hémogramme sont restés normaux.
- Quelques cylindres sont retrouvés au culot urinaire, sans albuminurie.
- Audiogramme peu modifié.

CONCLUSION :

Très bon résultats d'ensemble, avec important nettoyage radiologique et disparition presque totale de la caverne sous-claviculaire gauche. Culot urinaire et audiogramme n'ont pas subi de modifications notables par rapport à ceux du début du traitement. Le diabète est resté équilibré.

**OBSERVATIONS DES MALADES TUBERCULEUX
TRAITES PAR AEROSOLS**

OBSERVATION XIX

Monsieur M... G..., soixante-cinq ans

Tuberculose pulmonaire découverte en 1950, associée à un diabète (1950) équilibré par régime et insuline ordinaire.

Antécédents de bronchites à répétition et emphysème. Dilatation des bronches, localisée au lobe inférieur gauche. Ce malade fait de fréquentes surinfections bronchiques avec expectoration mucopurulente abondante, qui retentissent gravement sur sa dyspnée et son état cardiaque.

Une série d'aérosols est entreprise le 19 janvier 1960, pour essayer de juguler une expectoration dont le volume quotidien oscille entre 40 et 50 cm³, la température est à 38°, et la dyspnée intense.

Un examen de l'expectoration montre une flore microbienne assez abondante :

— Cocci et bacilles gram + et gram —.

— Quelques éléments cellulaires.

— La culture montre qu'il s'agit de protéus et staphylocoque.

A l'antibiogramme une sensibilité à Framycétine, Néomycine et Kanamycine.

Vingt-quatre séances sont pratiquées en douze jours, à la dose de 250 mg par séance, avec 5 cm³ d'eau bidistillée.

L'amélioration est nette après le cinquième jour, avec diminution de l'expectoration et la température redevenue normale.

Le douzième jour :

— Température normale.

— Dyspnée pratiquement disparue.

— Expectoration réduite à quelques crachats le matin.

OBSERVATION XX

Monsieur B... A..., soixante et un ans

Tuberculose pulmonaire, découverte en 1955, atteinte unilatérale gauche ; actuellement pratiquement stabilisée, mais antécédents de bronchite chaque hiver durant deux à trois mois.

Une bronchoscopie et un lipiodol bronchique ont permis de mettre en évidence une dilatation des bronches au niveau du sommet droit.

Chroniquement, le malade présente une expectoration abondante, muqueuse, avec des poussées transitoires de surinfection et expectoration muco-purulente.

Le 16 février 1960 : un traitement aérosol par Kanamycine est entrepris à la dose de 250 mg par séance, deux séances par jour pour juguler une poussée. La température est normale.

L'expectoration, qui était de 30 cm³ avant le traitement, diminue le sixième jour, après une augmentation à 40 cm³ le deuxième jour. Elle reste de 10 cm³ environ à la fin du traitement, mais elle a perdu son caractère purulent.

A partir du dixième jour, le malade a accusé une dyspnée légère après la séance d'aérosols, disparaissant une ou deux heures plus tard.

OBSERVATION XXI

Monsieur H... D..., soixante-sept ans

Tuberculeux pulmonaire depuis 1953 (atteinte du sommet droit, bacilloscopie positive), traité successivement dans plusieurs sanatoriums, jusqu'en août 1957, où il est admis dans le service.

Il présente alors une atteinte des deux sommets, discrète, sans bacilles. L'état général est bon.

Antécédents : bronchite chronique avec dilatation des bronches, emphysème depuis dix ans, fréquents épisodes de surinfection bronchique, s'accompagnant de température et d'atteinte de l'état général.

En janvier 1960 : dyspnée importante asthmatiforme avec expectoration muco-purulente de 50 cm³ par jour. Depuis plusieurs jours la température oscille (38° - 38°5), l'état général est médiocre.

Un examen des crachats montre :

— Nombreuses cellules.

— Nombreux cocci gram + et gram —, avec nette prédominance des cocci gram +.

Après isolement, culture et antibiogramme, on institue un traitement par aérosols de Kanamycine, 500 mg chaque jour dans 5 cm³ d'eau bidistillée. Rapidement, on assiste à une diminution de l'expectoration (après une légère augmentation vers le troisième jour de traitement), la dyspnée est moins importante, la température revient à la normale en six jours.

Après douze séances, l'expectoration, réduite à trois ou quatre crachats par jour, est devenue muqueuse. La température est à 37°3, l'état général est satisfaisant.

Le 20 février 1960 : nouvelle poussée de surinfection bronchique avec température à 38°, dyspnée, toux et expectoration muco-purulente abondante.

Aérosols de 500 mg de Kanamycine avec 5 cm³ d'eau bidistillée.

Après la deuxième séance, le malade dit ne pas supporter ses aérosols : augmentation de la dyspnée, céphalée, impression générale de malaise.

On diminue la dose à 250 mg deux fois par jour, le malade supporte bien les dix séances, qui sont suivis d'une bonne amélioration clinique.

OBSERVATION XXII

Monsieur E... G..., soixante et onze ans, ancien mineur

Tuberculose pulmonaire découverte en 1950, atteinte unilatérale droite. Pneumothorax droit entretenu six mois, arrêté à la suite d'une réaction liquidienne importante avec surinfection ultérieure et fistulisation.

En 1959 : ce malade est porteur d'une tuberculose bilatérale grave, multi-excavée avec grosse atteinte de l'état général.

Dans le cadre d'une évolution de sa tuberculose, le malade présente une importante expectoration muco-purulente. On entreprend une série d'aérosols à la dose de 200 mg, deux fois par jour, en même temps qu'un traitement par Kanamycine en injection intra-musculaire.

Les aérosols sont arrêtés après douze jours, l'expectoration a déjà notablement diminuée, la dyspnée s'est améliorée (le malade a reçu dans le même temps 6 g de Kanamycine par voie intra-musculaire).

OBSERVATION XXIII

Monsieur L... R..., soixante-huit ans, sans domicile fixe

Tuberculose pulmonaire bilatérale, excavée, bacillifère, découverte en 1954. Traitée deux ans et stabilisée.

Admis dans le service à la suite d'une hémoptysie de moyenne importance en novembre 1959.

Tous les examens restent négatifs. Pas de reprise évolutive de la tuberculose. Mais antécédents de bronchite chronique, emphysème. Une expectoration muco-purulente matinale typique, abondante ; un hémogramme montrant une hyperleucocytose neutrophile à 12.000, nous font suspecter une dilatation des bronches, confirmée par Lipiodol.

Un traitement aérosol avec Kanamycine 500 mg, deux séances par jour, est entrepris. L'antibiogramme révèle une flore polymorphe sensible à la Chloromycétine et à la Kanamycine, résistante à la Pénicilline et à la Streptomycine.

Après trente séances, l'amélioration est notable avec diminution de l'expectoration qui reste cependant encore relativement importante. On remplace la Kanamycine par des aérosols au chloramphénicol, l'expectoration disparaît pratiquement en quatre jours.

OBSERVATION XXIV

Monsieur H... E..., cinquante-huit ans

Tuberculose pulmonaire découverte en 1952, atteinte bilatérale ulcéro-nodulaire, excavée dans la région sous-claviculaire gauche.

Malade diabétique depuis 1955, insuffisant respiratoire chronique, présentant de fréquentes poussées de dyspnée avec toux rebelle et expectoration muco-purulente abondante.

Après examen de l'expectoration et antibiogramme, on entreprend un traitement par aérosols de Kanamycine dont l'action *in vitro* est satisfaisante : 500 mg par séance, deux fois par jour, mais dès le deuxième aérosol, augmentation importante de la dyspnée et exacerbation de la toux, empêchant tout repos.

La troisième séance a lieu avec 250 mg de Kanamycine, dose que le malade semble mieux supporter, mais le quatrième aérosol n'est pas toléré.

Le traitement est donc suspendu.

OBSERVATION XXV

Monsieur C... C..., quarante-six ans

Tuberculose pulmonaire bilatérale découverte en août 1959, infiltrat des sommets avec caverne sous-claviculaire droite.

Terrain éthylique et antécédents de bronchites à répétition chaque hiver. Une bronchoscopie et un lipiodol bronchique permettent d'affirmer l'existence d'une dilatation des bronches de la base droite.

Janvier 1960 : dyspnée et expectoration muco-purulente importante avec température à 38°5 et sensation de malaise général.

Le laboratoire montre une flore très variée, riche en cocci gram + et gram —, sensibles à la Kanamycine.

Un traitement est institué : 1 g de Kanamycine par jour (I.M.) et 250 mg en aérosol, deux fois par jour. Très rapidement (48 heures), les signes généraux s'amendent et l'expectoration diminue. Les injections sont arrêtées après quatre jours et le traitement par aérosols poursuivi jusqu'au huitième jour.

Le malade ne présente plus ni dyspnée ni expectoration, sauf quelques craquements muqueux, le matin. Sa température est normale.

OBSERVATION XXVI

Monsieur A... S..., soixante-sept ans

Tuberculose pulmonaire bilatérale, étendue, découverte en 1952, alors bacillifère.

De plus, il s'agit d'un malade éthylique avec antécédents de bronchite chronique, diabétique depuis 1954 (à la faveur de poussées de surinfection de sa dilatation des bronches, ce malade fait quelques déséquilibres de son diabète, sans gravité).

En février 1960 : apparition d'une température à 38°5 avec importante expectoration muco-purulente. L'examen y révèle la présence de bacilles gram —, associés à quelques colonies de staphylocoques blancs. L'antibiogramme montre qu'il s'agit de germes :

— Très peu sensibles à la Terramycine et à la Chloromycétine.

— Sensibles à la Kanamycine.

— Résistants aux autres antibiotiques et sulfamides usuels.

L'hémogramme montre une hyperleucocytose légère à 10.200 avec 70 % de polynucléaires.

On institue un traitement par aérosols à raison de deux séances quotidiennes de 250 mg de Kanamycine dans 5 cm³ d'eau bidistillée. Après quatre séances, le malade accuse des céphalées importantes et une dyspnée plus marquée qu'auparavant. On diminue les doses de Kanamycine : 100 mg par séance d'aérosol, ce dosage est bien supporté.

La température s'amende progressivement en même temps que l'expectoration diminue pour n'être plus, au dixième jour, que quelques crachats, le matin au réveil ; la température est normale.

OBSERVATION XXVII

Monsieur R... R...

Tuberculose pulmonaire bilatérale découverte en 1953, les bacilloscopies sont positives. Il présente de plus :

— Un diabète instable découvert en 1934.

— Des crises d'asthme depuis l'âge de sept ans.

— Une névralgie du trijumeau avec crises très fréquentes.

Ce malade fait fréquemment des poussées de broncho-alvéolite et des épisodes de surinfection bronchique, entraînant des déséquilibres brusques et importants de son diabète avec poussée d'acidose.

En décembre 1959 : importante expectoration muco-purulente, flore nombreuse et variée, cocci gram + et gram —.

Un traitement par aérosols avec Kanamycine est entrepris à raison de 500 mg par séance avec 5 cm³ de sérum physiologique, deux séances par jour.

Après deux jours de traitement, soit quatre séances, le malade présente des nausées avec céphalées et des phénomènes dyspnéiques.

Nous passons à 250 mg par séance, sans résultat. Le traitement est alors arrêté.

Les nausées et la dyspnée disparaissent en vingt-quatre heures.

DISCUSSION DES OBSERVATIONS

Cette étude a porté sur 27 observations :

- 18 malades ont reçu un traitement par voie parentérale pour traiter leur tuberculose pulmonaire (parmi ceux-ci, 10 sont diabétiques).
- 9 malades, tuberculeux pour la plupart, porteur d'une dilatation des bronches, ont été traités par aérosols pour des surinfections bronchiques.

Dans une première partie, nous discuterons les observations des 18 tuberculeux, dont la grande majorité représente des malades sérieusement atteints, et ne réagissant peu ou plus aux anti-tuberculeux habituels.

- L'AGE DES MALADES TRAITÉS SE RÉPARTIT COMME SUIT :

- 13 malades ont entre 50 et 70 ans.
- 3 malades ont entre 40 et 50 ans.
- 1 malade a 34 ans.
- 1 malade a 71 ans.

- CES MALADES PRÉSENTENT, EN GÉNÉRAL, UNE TUBERCULOSE ÉVOLUANT DEPUIS DE NOMBREUSES ANNÉES :

- Moins de 5 ans : 3 cas.
- de 5 à 10 ans : 11 cas
- plus de 10 ans : 4 cas.

- AU POINT DE VUE BACTÉRIOLOGIQUE :

- 10 malades présentent une bacilloscopie constamment positive (lame et culture après tubage).

- 5 malades ont une bacilloscopie négative par intermittence.
- 2 malades ont une bacilloscopie négative depuis plusieurs mois.
- AU POINT DE VUE RADIOLOGIQUE, NOUS TROUVONS :
 - Chez 9 malades, une tuberculose bilatérale grave excavée (et parmi ceux-ci 3 cas de tuberculose pleurale et 1 cas de tuberculose épидидymo-testiculaire).
 - Chez 6 malades, une tuberculose unilatérale excavée.
 - Chez 3 malades, une tuberculose non excavée.

I. — SURVEILLANCE

Cette étude a été conduite de la façon suivante :

AVANT TRAITEMENT :

- Bilan radiologique et tomographique.
- Bilan clinique.
- Recherche des bacilles à l'examen direct et par culture après tubage.
- Vitesse de sédimentation.
- Glycémie et azotémie.
- Hémogramme.
- Examen cyto bactériologique du culot urinaire et recherche de l'albumine.
- Examen audiométrique.

AU COURS DU TRAITEMENT :

- Glycémie (régulièrement deux fois par semaine pour les malades diabétiques).
- Azotémie tous les mois.
- Albuminurie deux fois par semaine.
- Examen cyto bactériologique des urines chaque mois.

A LA FIN DU TRAITEMENT :

- Bilan complet identique à celui du début.

De plus, en cours de traitement, la moindre suspicion d'atteinte de la VIII^e paire crânienne nous a fait pratiquer un audiogramme.

II. — RÉSULTATS

A) SUR UN PLAN GENERAL

- Dans 9 cas, nous avons constaté une prise de poids de 2 à 4 kg, avec nette amélioration de l'état général, reprise de l'appétit et sensation de « bien-être ».
- 7 malades ont présenté une courbe de poids stationnaire sans modification de l'état général.
- Dans 2 cas, nous avons constaté une légère diminution de poids (1 kg et 1,500 kg), mais sans altération de l'état général.
- 4 malades qui présentaient une température oscillante à 38°, ont vu leur courbe thermique se normaliser dans un délai variant de quinze à trente-cinq jours.
- Un malade, en pleine poussée évolutive grave, avec température à 40°, a vu sa courbe thermique se normaliser en un mois ; ce malade a reçu au total 59 grammes de Kanamycine. Dans les jours suivant l'arrêt du traitement, la température est remontée à 37°5, 37°8, avec quelques clochers à 38°5.
- La température était normale chez 11 malades et l'est restée pendant tout le traitement.
- Un malade a présenté dès le début du traitement, une poussée fébrile accompagnant divers signes d'intolérance, nous obligeant à arrêter le traitement (*obs. VIII*).

B) SUR LA VITESSE DE SEDIMENTATION

- Chez les 8 malades présentant une tuberculose pulmonaire isolée ou associée à une atteinte pleurale, la vitesse de sédimentation a été très améliorée dans 3 cas, moyennement influencée dans 4 cas et sans modification dans 1 cas.
- Par contre, chez les 10 malades tuberculeux diabétiques, nous ne relevons une amélioration nette de la vitesse de sédimentation que dans 2 cas, moyenne dans 2 cas, inchangée dans 4 cas, et 2 malades présentent même une accélération notable.

C) SUR LES EXAMENS BACTERIOLOGIQUES

Parmi les 10 malades présentant une recherche de bacilles constamment positive avant traitement :

- 3 cas sont négativés à l'examen direct comme à la culture après tubage.

— 1 cas est négativé, à l'examen direct seulement.

— 5 cas restent positifs.

(Un malade est sorti avant la fin du traitement.)

Les 5 malades présentant une bacilloscopie négative par intermittence, ont eu des examens négatifs (direct et culture) à la fin du traitement.

Les examens bactériologiques des deux malades constamment négatifs sont restés inchangés.

D) SUR LES IMAGES RADIOLOGIQUES

Nous résumons dans les tableaux suivants les résultats obtenus chez les tuberculeux non diabétiques d'une part, chez les tuberculeux diabétiques d'autre part.

Tableau III

RÉSULTATS RADIOLOGIQUES DES TUBERCULEUX NON DIABÉTIQUES

<i>Type de tuberculose</i>	<i>Résultats nuls</i>	<i>Résultats moyens</i>	<i>Bons résultats</i>
Unilatérale non excavée = 1	0	0	1
Bilatérale non excavée = 1	0	1	0
Unilatérale excavée = 2	0	1	1
Bilatérale excavée = 3	1	2	0
Tuberculose pleurale = 3	1	1	1
<i>Total :</i>	2	5	3

Tableau IV

RÉSULTATS RADIOLOGIQUES DES TUBERCULEUX DIABÉTIQUES

<i>Type de tuberculose</i>	<i>Résultats nuls</i>	<i>Résultats moyens</i>	<i>Bons résultats</i>
Unilatérale non excavée = 0	0	0	0
Bilatérale non excavée = 1	0	1	0
Unilatérale excavée = 3	3	0	0
Bilatérale excavée = 6	2	1	3
<i>Total :</i>	5	2	3

Chez 2 malades, les aspects excavés ont régressé de façon notable.

Soulignons que dans un cas de tuberculose bilatérale, excavée à gauche (*obs. XVIII*), le résultat radiologique a été très bon avec disparition presque complète de la caverne sous-claviculaire (voir *planches*).

Les traitements au cours de cette étude ayant été relativement brefs, il est permis de penser que des améliorations radiologiques plus nombreuses auraient pu être obtenues avec des doses plus importantes.

E) SUR LES COMPLICATIONS INFECTIEUSES CHEZ NOS MALADES DIABETIQUES

Au cours de cette étude, nous n'avons remarqué aucune surinfection staphylococcique, état de chose cependant souvent noté chez les sujets diabétiques.

La kanamycinothérapie semble donc avoir permis, parallèlement au traitement anti-tuberculeux, d'éviter les complications infectieuses, point de départ de déséquilibres dont on connaît la fréquence et souvent la gravité.

F) TOLERANCE

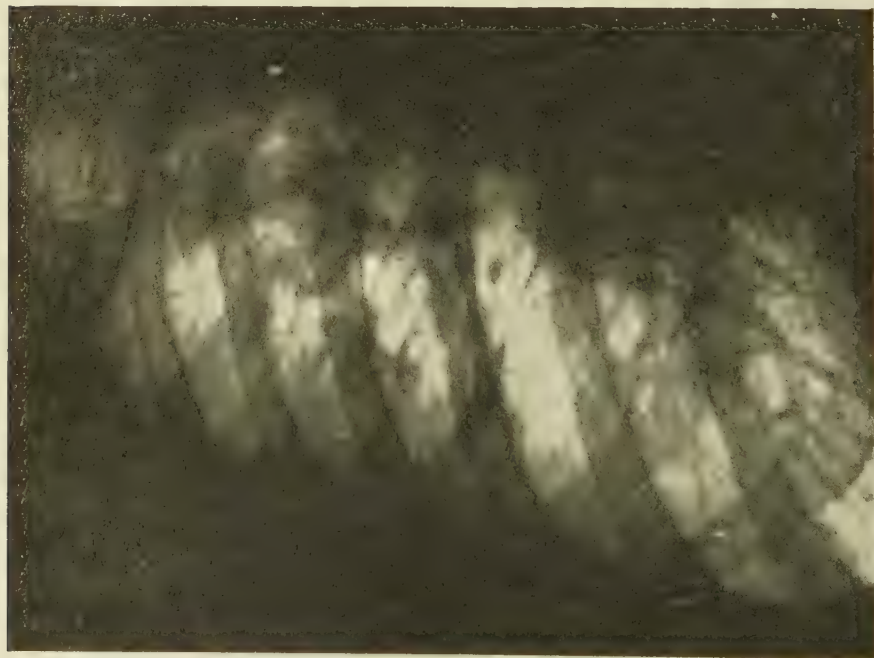
1° TOLÉRANCE LOCALE

Pratiquement tous les malades se sont plaints de phénomènes douloureux au début, aux points d'injection ; douleur apparaissant en général dans la demi-heure suivant l'administration du médicament et persistant plusieurs heures. Nous devons cependant noter que ces phénomènes ont, dans l'ensemble, assez rapidement diminué (après 5 ou 6 injections), pour disparaître même totalement chez plusieurs malades.

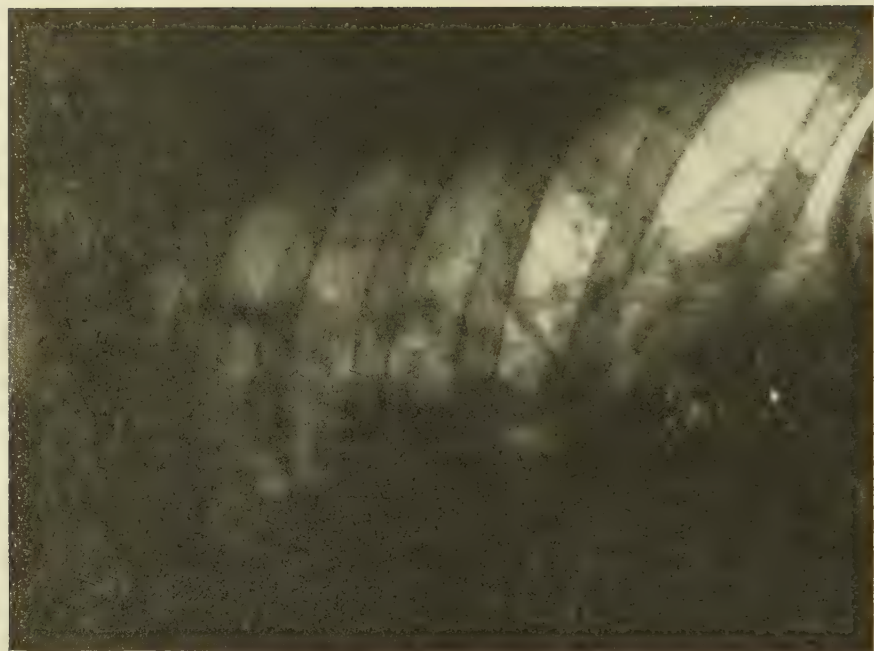
Nous avons essayé d'atténuer ces réactions par l'adjonction à la Kanamycine, de 2 cm³ de Novocaïne à 1 % ; l'atténuation des phénomènes douloureux qui en a résulté a été inégale et peu convaincante.

— Quelquefois, nous avons noté l'apparition de petits nodules au point d'injection, se résorbant rapidement.

— Dans le cadre des trois cas de tuberculose pleurale, nous avons observé une fois une intolérance entraînant des réactions générales à type de nausées, dyspnée et clocher thermique, nous obligeant à arrêter le traitement dès la première injection intrapleurale, et ce, malgré une dose de début faible (250 mg). Nous en avons déduit

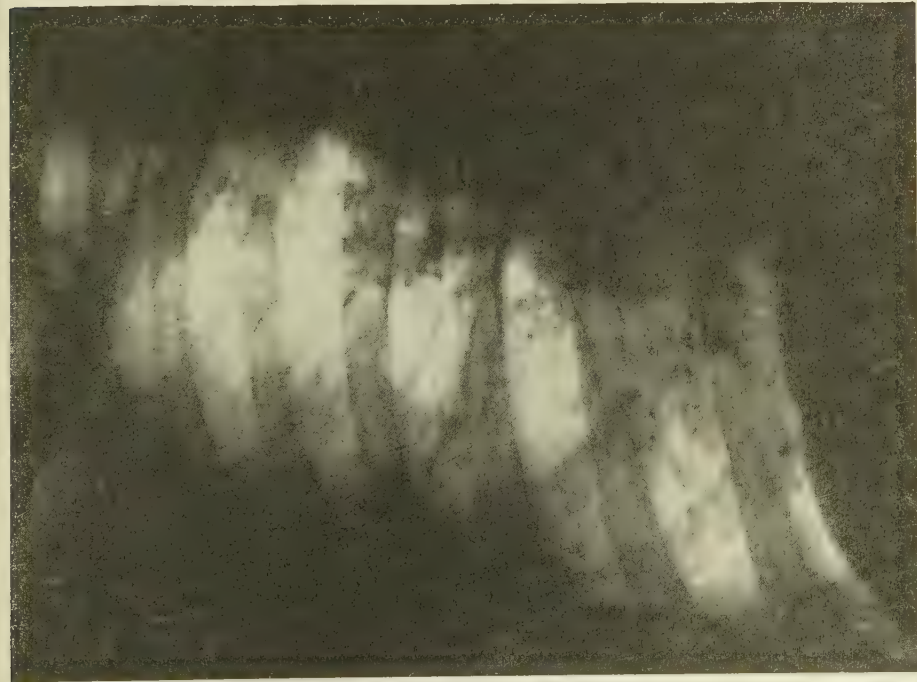


Hémithorax droit

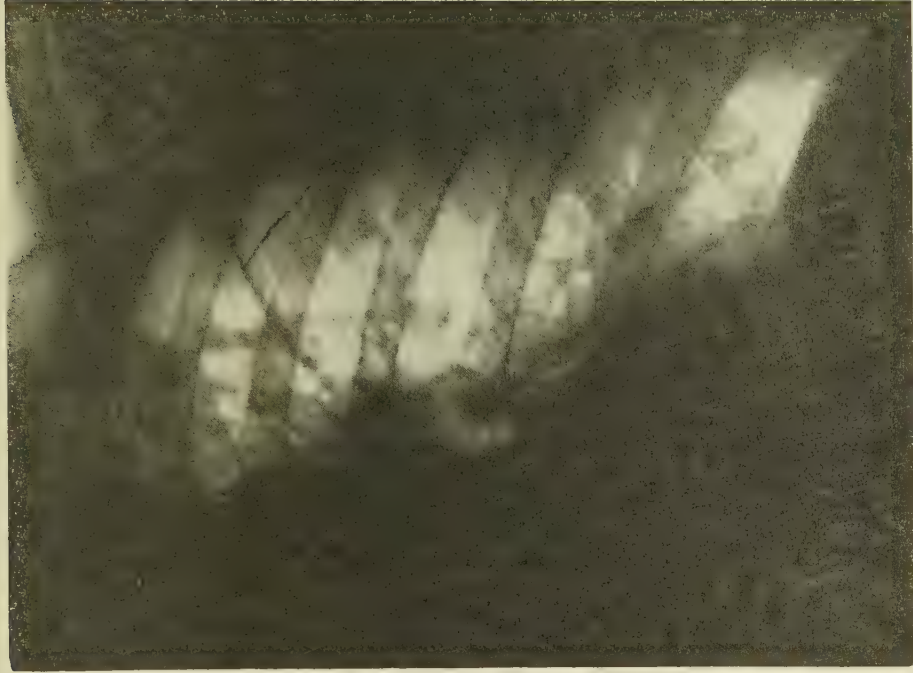


Hémithorax gauche

OBS. XVIII : Cliché du thorax avant traitement



Hémithorax droit



Hémithorax gauche

OBS. XVIII : Cliché du thorax après traitement par la Kanamycine (51 g)



OBS. XVIII

Tomographie
avant traitement
(coupe à 7 cm)

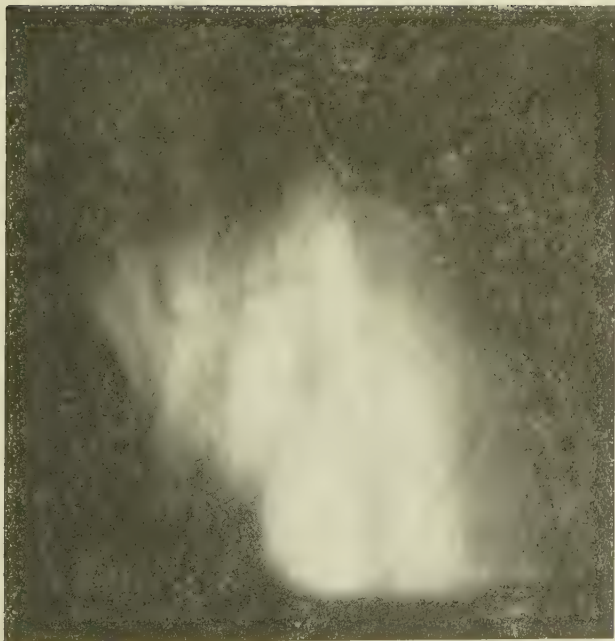


OBS. XVIII

Tomographie
avant traitement
(coupe à 9 cm)

OBS. XVIII

Tomographie après
traitement par la
Kanamycine (51 g)
(coupe à 7 cm)



OBS. XVIII

Tomographie après
traitement par la
Kanamycine (51 g)
(coupe à 9 cm)

qu'il était indispensable de procéder par doses progressivement croissantes (250 mg, 500 mg puis 1 gramme de Kanamycine dans une quantité de sérum physiologique suffisante : 10 - 15 cm³) pour éviter des incidents qui pourraient être graves.

Les deux autres malades traités comme le précédent n'ont présenté aucune réaction anormale.

2° TOLÉRANCE GÉNÉRALE

Aucun trouble digestif n'a été remarqué au cours de cette étude.

— Chez nos malades diabétiques, nous n'avons jamais constaté de rupture d'équilibre et les glycémies pratiquées régulièrement ont gardé des valeurs identiques à celles relevées avant Kanamycinothérapie.

— Les hémogrammes pratiqués pendant et après le traitement n'ont présenté aucune modification pathologique importante ; tout au plus doit-on signaler une très discrète éosinophilie n'excédant jamais cinq éléments chez quatre de nos malades. Dans six observations, nous avons relevé une augmentation discrète du nombre des hématies.

3° TOLÉRANCE RÉNALE

Dans l'ensemble, les incidents rénaux ont été peu nombreux.

Sur 15 malades ayant un culot urinaire normal avant traitement, le résultat est le suivant :

- 3 cas de cylindrurie discrète, isolée, apparaissant après deux mois de traitement (30 g) et non retrouvée quinze jours après son arrêt ;
- 1 cas de cylindrurie associé à une petite hématurie microscopique.

Un malade présentant une cylindrurie avant traitement a gardé un culot urinaire avec cylindres granuleux sans majoration.

Chez un autre malade présentant quelques cylindres granuleux par intermittence avant traitement, nous n'avons pas retrouvé de sédiment anormal après traitement.

BROUET signale dans son étude sur les nouvelles médications anti-tuberculeuses que les explorations fonctionnelles rénales usuelles ne mettent pas en évidence de perturbations parallèles à cette cylindrurie, mais que ce trouble appelle cependant des réserves importantes pour l'institution du traitement « lorsqu'il s'agit de sujets dant les reins sont lésés, déjà insuffisants, susceptibles de déterminer un surdosage de Kanamycine par défaut d'élimination ».

Tableau V

TABEAU RESUMANT LA TOLERANCE RENALE

OBSERVATION	ALBUMINURIE	CYLINDRURIE		HÉMATURIE	VOLUME URINAIRE	AZOTÉMIE
		avant	après			
I	non	non	non	non	normal	normale
II	«	«	«	«	«	«
III	«	«	«	«	«	«
IV	«	oui	«	«	«	«
V	«	non	«	«	«	«
VI	«	«	«	«	«	«
VII	«	«	«	«	«	«
VIII						
IX	non	non	non	non	normal	normale
X	«	«	«	«	«	«
XI	«	«	?	«	«	«
XII	«	«	oui	«	«	«
XIII	«	«	«	«	«	«
XIV	«	«	«	oui	«	«
XV	«	«	non	non	«	«
XVI	«	«	«	«	«	«
XVII	«	«	«	«	«	«
XVIII	«	oui	oui	«	«	«

Aucun de nos malade n'a présenté d'albuminurie, ni de modifications notables de l'azotémie.

Nous n'avons jamais en évidence de modifications pathologiques du volume urinaire.

La néphrotoxicité au cours de cette étude a donc été discrète, en légère discordance avec celle signalée par certains auteurs. ROUTIER et ses collaborateurs, ainsi que NICKEL et HOFMANN, ont obtenu des résultats à peu près superposables à ceux que nous avons notés. Nous nous demandons si les résultats dans ce domaine ne sont pas dûs à la posologie modérée que nous avons adoptée.

4^e TOXICITÉ SUR LA VIII^e PAIRE CRANIENNE

Nous n'avons pas pu, pour des raisons matérielles, faire pratiquer des audiogrammes à tous nos malades. Sur 16 observations menées à leur fin, nous avons obtenu des audiogrammes dans 13 cas.

— Chez 10 malades, les courbes audiométriques après traitement se sont révélées pratiquement identiques à celles du premier bilan (10 décibels sur les fréquences élevées 4096-8192).

— 2 malades ont présenté une atteinte moyenne de leur potentiel auditif (20-30 décibels dans les fréquences de 2048-4096-8192).

— Un malade a présenté brusquement une baisse importante de l'acuité auditive (sans que l'on puisse parler de surdité) avec sifflements et bourdonnements, nous obligeant à arrêter le traitement alors qu'il n'avait encore reçu que 38 grammes de Kanamycine (chute de 50 à 60 décibels sur toutes les fréquences testées, de façon bilatérale plus importante pour l'oreille gauche que pour la droite), un audiogramme pratiqué après 30 grammes de Kanamycine s'était révélé pratiquement identique à celui du début. Mais nous devons signaler que ce malade âgé de soixante et onze ans, porteur d'une tuberculose grave évoluant depuis dix ans, avait déjà reçu 300 grammes de Streptomycine.

Cette observation montre néanmoins la brutalité de l'atteinte auditive.

— Trois malades présentant des signes d'atteinte toxique dûs à un traitement antérieur par la Streptomycine n'ont pas présenté d'aggravation de leurs troubles. Le nombre relativement restreint d'altérations audiométriques au cours de cette étude est peut-être (de même que pour les incidents rénaux) en rapport avec la posologie (1 gramme tous les deux jours) que nous avons adoptée.

L'étude de l'observation II nous montre la brutalité de l'atteinte auditive et combien, sur un plan plus général, la surveillance doit tou-

jours rester rigoureuse. Elle doit comporter régulièrement audiogramme et examen du sédiment urinaire, surtout si l'on a à traiter des malades âgés, ou présentant une tuberculose grave évoluant depuis de nombreuses années et ayant reçu de grosses doses de Streptomycine ou de Dihydrostreptomycine.

Ce facteur est important car de nombreux tuberculeux présentent une fonction auditive altérée, la Streptomycinothérapie à doses élevées qui a pu être pratiquée chez certains malades n'étant pas dénuée d'incidents toxiques.

En effet, à ce sujet, Etienne BERNARD et ses collaborateurs, dans leur étude sur l'action toxique cochléo-vestibulaire de la Dihydrostreptomycine, signalant les constatations faites par ROMANSKY et ses collaborateurs : 14 maades sur 61, soit 23 %, présentent une surdité après deux mois de traitement, ayant reçu des doses de Dihydrostreptomycine variant de 1 à 3 grammes par jour.

Etienne BERNARD et ses collaborateurs nous signalent cependant que :

« le facteur déterminant de l'atteinte cochléaire semble bien être la dose journalière et non la dose totale de la cure »

précisant qu'ils n'ont jamais observé de troubles de l'audition en utilisant des doses quotidiennes modérées : 1 g à 1,5 g, selon le poids du malade.

Nous rejoignons à ce sujet les constatations notées au cours de cette étude.

Il nous paraît intéressant de noter que les pourcentages de toxicité sur la fonction auditive que nous avons relevés au cours de ces observations sont, dans l'ensemble, du même ordre de grandeur que ceux mentionnés dans certains travaux français (ROUTIER et collaborateurs) ou allemands (NICKEL et HOFMANN).

Tableau VI
TABLEAU RESUMANT LA TOXICITE COCHLEO-VESTIBULAIRE

OBSERVATIONS	AGE	DOSE TOTALE RIQUE	TROUBLES AUDITIFS SUBJECTIFS	TROUBLES VESTIBULAIRES	AUDIOGRAMME		
					Identique à celui du début	Altération moyenne	Altération grave
I	60	43	0	Néant	+		
II	71	38	sifflements et bourdonnements	—			+
III	62	44	0	—	+		
IV	50	41	0	—	+		
V	34	34	0	—		+	
VI	64	38	0	—	Pas d'audiogramme		
VII	58	52	0	—	Pas d'audiogramme		
VIII	52	intolérance					
IX	46		0	—	+		
X	58		0	—	+		
XI	60		0	—	Pas d'audiogramme		
XII	65		0	—	Pas d'audiogramme		
XIII	58	45	0	—	+		
XIV	42	59	sifflements	—			+
XV	55	45	0	—	+		
XVI	56	46	0	—	+		
XVII	41	47	0	—	+		
XVIII	59	51	0	—	+		

TABLEAU RECAPITULATIF

DES OBSERVATIONS DE 18 MALADES TUBERCULEUX TRAITÉS PAR LA KANAMYCINE EN ASSOCIATION AVEC LE P.A.S.,
L'ISONIAZIDE, L'ETHIONAMIDE

N ^{os}	ANCIENNETÉ DE LA TUBERCULOSE (en années)	AGE	DOSES DE KANAMYCINE (en g)	TOXICITÉ	RÉSULTAT RADIOLOGIQUE	RÉSULTAT BACTÉRIOLOGIQUE		RÉSULTAT GLOBAL
						Avant	Après	
I	5	60	43	nulle	moyen	+	D — C +	moyen
II	10	71	38	A. auditive ++	nul	+	—	nul
III	2	62	44	nulle	moyen	±	—	moyen
IV	2	50	41	cylindrurie	bon	+	—	bon
V	17	34	34	A. auditive +	φ = moyen (φ pleurale = moyen)	+	—	médiocre
VI	23	64	38	nulle	moyen	±	—	moyen
VII	16	58	52	nulle	φ bon (φ pleurale = bon)	+	—	bon
VIII	7	52	} intolérance dès la 1^{re} intra-pleurale	nulle	nul	—	—	nul
IX	7	46		nulle	médiocre	+	—	médiocre
X	8	58		nulle	?	+	?	?
XI	6	60		?	nul	±	—	médiocre
XII	10	65		cylindrurie	nul	—	—	médiocre
XIII	6	58		cylindrurie	nul	—	—	médiocre
XIV	17	42	59	cylindrurie hématurie { A. auditive +	bon	+	+	bon
XV	5	55	45	nulle	bon	±	—	bon
XVI	2	56	46	nulle	médiocre	±	—	nul
XVII	5	41	47	nulle	nul	—	—	nul
XVIII	10	59	51	cylindrurie	très bon	—	—	bon

III. — AÉROSOLS

Neuf malades, tuberculeux ou tuberculeux diabétiques, porteurs d'une dilatation des bronches ont été traités par aérosols, pour des épisodes de surinfection bronchique.

A) MODE DE TRAITEMENT

Pour des raisons de tolérance, plusieurs dosages ont été pratiqués (100 mg - 250 mg - 500 mg) avec une ou deux séances chaque jour.

Dans tous les cas, la Kanamycine prescrite a été mise en solution dans 5 cm³ d'eau bidistillée.

Les résultats ont été jugés sur :

- 1° L'évolution de la courbe d'expectoration.
- 2° L'évolution de la courbe thermique.
- 3° L'amélioration de l'état général.

B) RESULTATS

Nous avons obtenu sur 9 malades :

- 5 bons résultats avec pratiquement disparition de l'expectoration et, dans les cas fébriles, normalisation de la température sans intolérance ;
- 2 résultats moyens (une expectoration modérée persistant après le traitement) ;
- 2 résultats nuls, le traitement ayant du être arrêté pour intolérances. (Nous devons signaler qu'il s'agit de deux malades diabétiques.)

C) TOLERANCE

- 6 malades n'ont présenté aucun trouble consécutif à l'administration de l'antibiotique ;
- 1 malade a accusé une dyspnée peu importante (le traitement a pu être poursuivi) ;
- chez un autre malade, une dyspnée et surtout une toux importante nous ont obligé à arrêter le traitement ;
- devant une céphalée associée à des nausées et une dyspnée, persistant malgré la diminution de la dose de Kanamycine à 250 mg, nous avons été contraints de suspendre le traitement (*obs. XXVII*).

Tableau VII

N ^{os}	DURÉE DU TRAITEMENT	NOMBRE DE SÉANCES	DOSE PAR SÉANCE	EXPECTORATION		INTOLÉRANCES	RÉSULTAT
				<i>Avant</i>	<i>Après</i>		
I							
XIX	12	24	250 mg	40-50 cm	quelques crachats	non	bon
XX	12	24	250 mg	30 cm	10 cm	dyspnée	moyen
XXI	12	12	500 mg	50 cm	quelques crachats	non	bon
XXII	12	24	250 mg	import.	modeste	non	bon
XXIII	15	30	500 mg	import.	moyenne	non	moyen
XXIV	2	4	250 mg 500 mg	import.		dyspnée toux ++	nul
XXV	8	16	250 mg	30 cm	R.A.S.	non	bon
XXVI	10	20	250 mg	import.	quelques crachats	non	bon
XXVII	3	6	500 mg 250 mg			céphalée nausées dyspnée	nul

Les essais limités en aérosolthérapie ne nous permettent pas de dégager une conclusion valable, néanmoins les résultats obtenus sont très encourageants ; pratiquement, disparition d'une expectoration muco-purulente dans 6 cas sur 9 (66 %).

D'autre part, il semble que 250 mg de Kanamycine, deux séances par jour, représentent une dose suffisante et dans la plupart des cas bien tolérée.

CHAPITRE IV

RESUME

Nous avons traité :

— D'une part 18 malades atteints de tuberculose pulmonaire ancienne et souvent grave avec lésions dans la majorité des cas bilatérales fréquemment excavées. En outre à cette tuberculose étaient associés :

- Un diabète (10 cas)
- Une tuberculose pleurale (3 cas)
- Une tuberculose épididymo-testiculaire (1 cas)

— D'autre part 9 malades tuberculeux simples ou diabétiques porteurs d'une dilatation des bronches, soumis à une série d'aérosols.

LES RÉSULTATS SONT LES SUIVANTS :

1° *Au point de vue bactériologique (examen direct et culture) :*

- Le B.K. n'a plus été retrouvé chez 8 malades (parmi eux, 3 avaient toujours eu des recherches de bacilles positives) (50 %).
- Dans 5 cas, les recherches de B.K. sont restées positives (31 %).
- Dans 1 cas, examen direct négatif mais culture positive.

2° *La vitesse de sédimentation a été :*

- Cinq fois améliorée nettement (31 %).
- Six fois améliorée moyennement.
- Six fois non modifiée.
- Une fois augmentée.

3° *Radiologiquement, nous avons relevé :*

- Cinq fois des améliorations importantes (31 %).
- Six fois des améliorations moyennes ou médiocres (38 %).
- Cinq fois aucune modification (31 %).

4° *En tuberculose pleurale* (3 cas) :

- Une intolérance dès la première intrapleurale.
- Une amélioration médiocre.
- Un bon résultat (disparition presque totale du liquide pleural et recherche de bacilles négative).

5° *Toxicité rénale* :

- Trois cylindruries sont apparues en cours de traitement (18 %).
- Une cylindrurie au début du traitement n'a pas été aggravée.
- Une hématurie a été décelée à l'examen microscopique (6 %).

6° *Toxicité sur la VIII^e paire crânienne* (audiogrammes dans 13 cas) :

- Dix courbes audiométriques sans modification (77 %).
- Deux atteintes auditives moyennes (16 %).
- Une atteinte grave (sans que l'on puisse parler de surdité) (7 %).

• LES RÉSULTATS D'ENSEMBLE sont les suivants (16 malades) :

- Cinq bons résultats (31 %).
- Trois résultats moyens (19 %).
- Quatre résultats médiocres (25 %).
- Quatre résultats nuls (25 %).

(Deux malades n'ont pu être classés, ayant reçu un traitement insuffisant.)

• TRAITEMENT PAR AÉROSOLS :

- Cinq bons résultats (56 %).
 - Deux résultats moyens (22 %).
 - Deux résultats nuls (22 %).
-

CONCLUSIONS

L'étude de l'introduction de la Kanamycine dans l'arsenal thérapeutique des tuberculeux pulmonaires, et en particulier des tuberculeux diabétiques (18 observations) et de son application au traitement des surinfections bronchiques associées (9 observations), nous permet de retenir les conclusions suivantes :

1° La Kanamycine possède une action antibacillaire incontestable qui serait cependant un peu inférieure à celle des deux antibiotiques majeurs : Isoniazide et Streptomycine.

2° Cette action est dans l'ensemble particulièrement nette sur les signes généraux et le contexte biologique, plus irrégulière sur la bactériologie ; elle est moins importante sur les lésions radiologiques.

3° Elle permet d'enrayer une poussée évolutive et prend tout son intérêt en cas de résistance aux autres antibiotiques antituberculeux.

4° La toxicité se résume pratiquement à l'atteinte du nerf auditif ; son caractère soudain et imprévisible en général, qui n'est que très rarement précédé de prodromes, justifie la nécessité, en l'état actuel des choses, d'une surveillance vigilante.

5° Le large spectre d'action de la Kanamycine justifie la prescription d'aérosols dans les suppurations bronchiques associées à la tuberculose pulmonaire chronique.

Les résultats que nous avons obtenus sont d'autant plus intéressants qu'ils ont été réalisés sur un groupe de malades particulièrement défavorables en raison de l'association d'un diabète sucré, ou de l'ancienneté et de la chronicité d'une bacillose le plus souvent sévère.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
E. BERNARD

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- ANDRIEU (G.), MONNIER (J.) et BOURSE (R.). — Un nouvel antibiotique : la Kanamycine. Etude expérimentale « in vitro ». (*Presse Méd.*, 4 novembre 1959, 67 : 718-719.)
- Antibiotic spectrum of Kanamycin. (*Quarterly Progress Report of the VA-AF Study on the Chemotherapy of Tuberculosis*, April 1958, 13 (1) : 16.)
- AUDRIN (J.). — Etude de l'activité antituberculeuse de la Kanamycine sur 142 souches de bacilles tuberculeux. (*Annales de l'Institut Pasteur*, avril 1960, tome 98, n° 4, pp. 615-617.)
- BERGER (S.H.) and WEHRLE (P.F.). — Kanamycin serum levels in infants and children. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 136-139.)
- BERGER (S.H.), BERGSTROM (W.H.) and WEHRLE (P.F.). — Renal clearance of Kanamycin in children. (*Antibiotic Ann.*, 1958-1959, pp. 684-686.)
- BERMAN (L.B.) and KATZ (S.). — Kanamycin nephrotoxicity. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 149-156.)
- BERNARD (Et.), PALEY (P.Y.), ARNAUD (G.). — Sur l'action toxique cochléo-vestibulaire de la Dihydrostreptomycine. (*Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 21 avril 1950, n°s 13-14, pp. 583-587.)
- BERNARD (Et.). — Acquisitions récentes en chimiothérapie anti-tuberculeuse. Colloque. (*Le Poumon et le Cœur*, 1959, n° 10.)
- Guérison de la tuberculose et guérison du tuberculeux. (*Maroc Médical*, 1957, 36, n° 386, pp. 619-622.)
- BOGER (W.P.) and GAVIN (J.J.). — Kanamycin: its cerebrospinal fluid diffusion, renal clearance, and comparison with streptomycin. (*Antibiotics Ann.*, 1958-1959, pp. 677-683.)
- BOWEN (J.F.), JONES (J.M.), NASK (E.S.), RILEY (E.A.), SIMPSON (D.G.) and McCLEMENT (J.H.). — Clinical experience with Kanamycin in chronic pulmonary tuberculosis. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 163-165.)
- BROUET (G.), MARCHE (J.), CHEVALLIER (J.), LIOT (F.), LEMEUR (G.) et BERGOGNE (Mme). — Etude expérimentale et clinique de la Kanamycine dans l'infection tuberculeuse. (*Revue de Tuberculose et de Pneumologie*, 1959, tome 23, n°s 10-11, pp. 949-988.)

- BROUET (G.). — Les nouvelles médications antituberculeuses. (*Revue du Praticien*, 21 janvier 1960, tome 10, n° 3, pp. 267-276.)
- BUNN (P.A.), BALTCH (A.) and KRAJNYAK (O.). — Clinical experience with Kanamycin. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 109-121.)
- BUNN (P.A.) and BALTCH (A.). — Clinical experiences with Kanamycin. (*New Engl. J. Med.*, October 2, 1958, 259 : 659-662.)
- BUNN (P.A.). — The case for Kanamycin. (*General Practitioner*, July 1959, 20 : 23.)
- Clinical use of Kanamycin. — Report from the Conference on Basic and Clinical Research of New Antibiotic, Kanamycin, July 10-11, 1958. (*Medical Science*, August 10, 1958, 4 : 159-167.)
- Committee of Chmotherapy for Tuberculosis, I. Donomae, Chairman Clinical studies of Kanamycin treatment of pulmonary tuberculosis. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 166-187.)
- CRON (M.J.), JOHNSON (D.L.), PALERMITI (F.M.), PERRON (Y.), TAYLOR (H.O.), WHITEHEAD (D.F.) and HOOPER (I.R.). — Kanamycin, I. Characterization and acid hydrolysis studies. (*J. Am. Chem. Soc.*, February 5, 1958, 80 : 752-753.)
- CRON (M.J.), FARDIG (O.B.), JOHNSON (D.L.), SCHMITZ (H.), WHITEHEAD (D.F.), HOOPER (I.R.) and LEMIEUX (R.U.). — Kanamycin. II. The Hexosamine units. (*J. Am. Chem. Soc.*, May 5, 1958, 80 : 2342.)
- CRON (M.J.), FARDIG (O.B.), JOHNSON (D.L.), WHITEHEAD (D.F.), HOOPER (I.R.) and LEMIEUX (R.U.). — Kanamycin. IV. The structure of Kanamycin. (*J. Am. Chem. Soc.*, August 5, 1958, 80 : 4115.)
- CRON (M.J.), EVANS (D.L.), PALERMITI (F.M.), WHITEHEAD (D.F.), HOOPER (I.R.), CHU (P.) and LEMIEUX (R.U.). — Kanamycin. V. The structure of Kanosamine. (*J. Am. Chem. Soc.*, September 5, 1958, 80 : 4741-4742.)
- CRON (M.J.), FARDIG (O.B.), JOHNSON (D.L.), PALERMITI (F.M.), SCHMITZ (H.) and HOOPER (I.R.). — The chemistry of Kanamycin. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 27-30.)
- CRONK (G.A.) and NAUMANN (D.E.). — Clinical and laboratory studies with Kanamycin. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 308-318.)
- The absorption and excretion of Kanamycin in human beings. (*J. Lab. Clin. Med.*, June 1959, 53 : 888-895.)
- DAVIES (F.). — Clinical evaluation of the new antibiotic : Kanamycin. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 129-135.)
- DONOMAE (I.), GOMI (J.), HORAI (Z.), KAIDA (K.), KAWAII (N.), KOMORI (Y.), KITAMOTO (O.), NAITO (M.), OKA (S.), SHIMAMURA (K.) and SUNAHARA (M.). — Clinical studies on the treatment of pulmonary tuberculosis with Kanamycin. (*Japan. J. Clin. Tuberc.*, August 1958, 17 : 525-541 ; thru : *Am. Rev. Tuberc. Pulmonary Diseases*, February 1959, 79 : 54.)

- DUKE (V.J.), KATZ (S.), DONOHOE (R.F.) and FEDORKO (J.). — A critical evaluation of Kanamycin in severe infections. (*Antibiotics Ann.*, 1958-1959, pp. 595-604.)
- DUNNER (E.). — Highlights of the 17th Veterans Administration. Armed Forces conference on the Chemotherapy of Tuberculosis. (*Antibiotic Med. and Clin. Therapy*, April 1958, 5: 270-272.)
- EISENBERG (G.M.), WEISS (W.) and FLIPPIN (H.F.). — *In vitro* activity against selected problem pathogens. (*Am. J. Clin. Path.*, March 1959, 31: 267-272.)
- FINEGOLD (S.M.), WINFIELD (M.E.), ARONSOHN (R.B.), HEWITT (W.L.) and GUZE (L.B.). — Clinical experience with Kanamycin. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2): 319-347.)
- FINEGOLD (S.M.), WINFIELD (M.E.), NISHIZAWA (A.), KANTOR (E.A.), KVINGE (V.E.) and HEWITT (W.L.). — Clinical evaluation of Kanamycin. (*Antibiotics Ann.*, 1958-1959, pp. 606-622.)
- FINEGOLD (S.M.) and KANTOR (E.A.). — Long-term follow-up on ototoxicity and nephrotoxicity of Kanamycin. (*Clin. Research*, January 1959, 7: 73-74.)
- FINLAND (M.). — Kanamycin. (*Lancet*, July 26, 1958, 2: 209-211.)
- Antibiotics for staphylococcal infection. (*Med. Clin. N. America*, September 1958, 42: 1179-1194.)
 - Summary of the monograph on the basic and clinical research of the new antibiotic, Kanamycin. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2): 391-408.)
 - The current status of Erythromycin, Kanamycin, Novobiocin, Oleandomycin, Ristocetin and Vancomycin, with particular reference to their use in staphylococcal disease. (Panel discussion.) (*Antibiotic Ann.*, 1958-1959, pp. 1051-1072.)
 - The staphylococcus problem and antistaphylococcal antibiotics. (*General Practitioner*, July 1959, 20: 114-122.)
- FITZPATRICK (F.K.). — Studies with Kanamycin against *Mycobacterium tuberculosis*. (*Can. J. Microbiol.*, June 1959, 5: 305-309.)
- FROST (J.O.), DALY (J.F.) and HAWKINS (J.E., Jr.). — The ototoxicity of Kanamycin in man. (*Antibiotics Ann.*, 1958-1959, pp. 700-707.)
- GOUREVITCH (A.), HUNT (G.A.) and LEIN (J.). — Antibacterial activity of Kanamycin. (*Antibiotics and Chemotherapy*, March 1958, 8: 149-159.)
- GOUREVITCH (A.), PUGLISI (T.A.), ROSSOMANO (V.Z.), TYNDA (J.) and LEIN (J.). — Microbiological properties of Kanamycin. (*Soc. Am. Bacteriologists, Proc.*, 1958, pp. 93: M 119.)
- GOUREVITCH (A.), TYNDA (J.), PUGLISI (T.A.) and LEIN (J.). — Studies on the mechanism of action of Kanamycin. (*Antibiotics Ann.*, 1958-1959, pp. 784-789.)
- GREEY (P.H.) and WIGHTMAN (K.J.R.). — Kanamycin: experience in selected cases. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2): 224-227.)

- HAWKINS (J.E., Jr.), FROST (J.O.) and DALY (J.F.). — The ototoxicity of Kanamycin in tuberculous patients. (*Conference on Chemotherapy of Tuberculosis, 18th, Transactions, February 1959, pp. 339-342.*)
- HAWKINS (J.E.). — Ototoxicity of Kanamycin. (*Presented at the American Otolological Society, Hot Springs, Virginia, March 1959.*) To be published in fall of 1959 in the *Annals of Otology, Rhinology and Laryngology*, according to the author.
- HEWITT (W.L.) and FINEGOLD (S.M.). — Laboratory studies with Kanamycin. (*Ann. N.Y. Acad. Sci., September 30, 1959, 76 (Art. 2) : 122-128.*)
- HUNT (G.A.) and MOSES (A.J.). — Kanamycin treatment of experimental infections in mice. (*Ann. N.Y. Acad. Sci., September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 8187.*)
- KANAI (K.) and YANAGISAWA (K.). — Kanamycin in experimental guinea pig tuberculosis. (*Japan. J. Med. Sci. and Biol., October 1957, 10 : 363-366.*)
- KANAI (K.), KATSUYAMA (S.), NAKAJIMA (M.) and YANAGISAWA (K.). — *In vitro* activities of Kanamycin against tubercle bacilli. (*Japan. J. Med. Sci. and Biol., October 1957, 10 : 367-371.*)
- KANAI (K.) and YANAGISAWA (K.). — Studies on Kanamycin. III. Effect of Kanamycin in experimental tuberculosis of guinea pigs. (*Japan. J. Bacteriol., January 1958, 13 : 1-6; thru : Am. Rev. Tuberc. Pulmonary Diseases, August 1958, 78 : 45.*)
- KANAI (K.), NAKAJIMA (M.) and YANAGISAWA (K.). — Studies on Kanamycin. VI. The therapeutic effect of streptomycin and isoniazid in guinea pigs infected with Kanamycin resistant tubercle bacilli. (*Japan. J. Bacteriol., 1958, 13 (6) : 496-497; thru : Biological Abstracts, May 7, 1959, 33 : 26885.*)
- Kanamycin and Raromycin. Two antibiotics with unusual properties. (*Medical Sci., December 25, 1957, 2 : 17-19.*)
- Kanamycin for resistant staphylococcus infection. (*Medical Science, April 25, 1958, 3 : 479-480.*)
- Kanamycin (KM); Study 21. (*Quarterly Progress Report of the VA-AF Study on the Chemotherapy of Tuberculosis, April 1958, 13 (1) : 3.*)
- Kanamycin (KM); Study 21. (*Quarterly Progress Report of the VA-AF Study on the Chemotherapy of Tuberculosis, July 1958, 13 (2) : 3.*)
- Kanamycin (KM); Study 21. (*Quarterly Progress Report of the VA-AF Study on the Chemotherapy of Tuberculosis, October 1958, 13 : 23.*)
- Kanamycin, a new antibiotic. (*Am. Profess. Pharmacist, May 1958, 24 : 371-372.*)
- Kanamycin. (*Can. Med. Assoc. J., June 15, 1958, 78 : 960.*)
- Kanamycin. (*Deut. Med. Wochschr., August 1, 1958, 83 (31) : 1343-1344.*)
- Kanamycin toxicity. (*Quarterly Progress Report of the VA-AF Study on the Chemotherapy of Tuberculosis, October 1958, 13 : 58-60.*)

- Kanamycin found to be effective against the tubercle bacillus. (*Am. Profess. Pharmacist*, October 1958, 24 : 786.)
- KUNIN (C.M.) and FINLAND (M.). — Susceptibility and cross resistance of bacteria to Streptomycin, Neomycin, Paromomycin and Kanamycin. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 42-43.)
- KUNIN (C.M.), WILCOX (C.), NAJARIAN (A.) and FINLAND (M.). — Susceptibility and cross-resistance of bacteria to four related antibiotics: Kanamycin, Paromycin, Neomycin and Streptomycin. (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, November 1958, 99 : 312-316.)
- LUTZ (A.), WITZ (M.) et SCHAEFFER (A.). — Recherches sur l'évolution de la résistance de germes du genre proteus aux antibiotiques usuels de 1950 à 1958. L'action *in vitro* de la Novobiocine, de la Kanamycine, de la Nitrofurantoïne et des Sulfamides. (*Ann. Inst. Pasteur*, octobre 1958, 95 : 413-423.)
- MAEDA (K.), MURASE (M.), MAWATARI (H.) and UMEZAWA (H.). — Degradation studies on Kanamycin. (*J. Antibiotics* (Japan) (Ser. A.), March 1958, 11 (3) : 73-76.)
- MAEDA (K.), UEDA (M.), YAGISHITA (K.), KAWAJI (S.), KONDO (S.), MURASE (M.), TAKEUCHI (T.), OKAMI (Y.) and UMEZAWA (H.). — Studies on Kanamycin. (*J. Antibiotics* (Japan) (Ser. A), September 1957, 10 (5) : 228-231.)
- MORIKUBO (Y.), YAMAZAKI (S.), TAKEUCHI (T.), HIKIJI (T.) and UMEZAWA (H.). — Inhibition of the bacteriostatic effect of Kanamycin by brain. (*J. Antibiotics* (Japan) (Ser. A), January 1959, 12 : 24-25.)
- Cross resistance relation between streptomycin and Kanamycin in *E. coli* and *Mycobacterium* 607. (*J. Antibiotics* (Japan) (Ser. A), January 1959, 12 : 28-29.)
- NAUNTON (R.F.) and WARD (P.H.). — Ototoxicity of Kanamycin sulfate in the presence of compromised renal function. (*A.M.A. Arch. Otolaryngol.*, April 1959, 69 : 398-399.)
- NICKEL (L.) et HOFMANN (P.). — Essai clinique de la Résistomycine (Kanamycine Bayer) dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. (*Münch. Med. Wschr.*, 25 mars 1960, 102, n° 13, 649-652.)
- OGAWA (H.) and ITO (T.). — Chemistry of Kanamycin. I. Degradation products of Kanamycin. (*J. Antibiotics* (Japan) (Ser. A), November 1957, 10 (6) : 267.)
- OGAWA (H.), ITO (T.), INOUE (S.) and KONDO (S.). — Chemistry of Kanamycin. II. The degradation compound « B » of Kanamycin. (*J. Antibiotics* (Japan) (Ser. A), March 1958, 11 (3) : 70-71.)
- PATNODE (R.A.) and HUDGINS (P.C.). — Effect of Kanamycin on *Mycobacterium tuberculosis in vitro*. (*Am. Rev. Tuberc. Pulmonary Diseases*, July 1958, 78 : 138-139.)
- RAYBAUD (A.). — La Kanamycine dans les maladies infectieuses. (*Provence Médicale*, septembre 1959.)

- ROUTIER (J.), LENGREND (J.), MARTIN (H.), LE GAM (J.), AUDRIN (J.). — Premiers essais de traitement par la Kanamycine de tuberculoses pulmonaires invétérées. (*Revue de la Tuberculose*, sous presse.)
- SCHWARTZ (W.S.). — Kanamycin in the treatment of pulmonary tuberculosis. (*Conference on the Chemotherapy of Tuberculosis, 18th, Transactions*, February 1959, pp. 343-351.)
- SHAPIRO (M.) and HYDE (L.). — Kanamycin in pulmonary tuberculosis. (*Antibiotics Ann.*, 1958-1959, pp. 708-710.)
- SIMPSON (D.G.), NASH (E.S.), RILEY (E.A.), JONES (J.M.) and McCLEMENT (J.H.). — Kanamycin in the treatment of pulmonary tuberculosis. (*Conference on the Chemotherapy of Tuberculosis, 18th, Transactions*, February 1959, pp. 335-338.)
- STEENKEN (W., Jr.), MONTALBINE (V.) and THURSTON (J.R.). — The antituberculous activity of Kanamycin *in vitro* and in the experimental animal (guinea pig). (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 103-108.)
- The antituberculous activity of Kanamycin *in vitro* and in the experimental animal (guinea pig). (*Am. Rev. Tuberc. Pulmonary Diseases*, January 1959, 79 : 66-71.)
- TAKEUCHI (T.), HIKIJI (T.), NITTA (K.), YAMAZAKI (S.), ABE (S.), TAKAYAMA (H.), and UMEZAWA (H.). — Biological studies on Kanamycin. (*J. Antibiotics* (Japan) (Ser. A), May 1957, 10 (3) : 107-114.)
- TAKEUCHI (T.), NOMURA (T.), WAKAZAWA (T.), HIKIJI (T.), YAMAZAKI (S.), NITTA (K.), SHIMIZU (Y.), TAKAYAMA (H.) and UMEZAWA (H.). — Studies on chronic toxicity of Kanamycin. (*J. Antibiotics* (Japan) (Ser. A), September 1958, 11 : 207-211.)
- TISCH (D.E.), HUFTALEN (J.B.) and DICKISON (H.L.). — Pharmacological studies with Kanamycin. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 44-65.)
- UMEZAWA (H.), UEDA (M.), MAEDA (K.), YAGISHITA (K.), KONDO (S.), OKAMI (Y.), UTAHARA (R.), OSATO (Y.), NITTA (K.) and TAKEUCHI (T.). — Production and isolation of a new antibiotic, Kanamycin. (*J. Antibiotics* (Japan) (Ser. A), September 1957, 10 (5) : 181-188.)
- UMEZAWA (S.), ITO (Y.) and FUKATSU (S.). — The partial structure of Kanamycin. (*J. Antibiotics* (Japan) (Ser. A), May 1958, 11 (5) : 120-121.)
- Studies on Kanamycin. II. Structural evidence for mono-o-methyl-deosy-streptamine. (*J. Antibiotics* (Japan) (Ser. A), July 1958, 11 (4) : 162.)
- UMEZAWA (H.). — Kanamycin : its discovery. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 20-26.)
- VIGNERON (A.). — La Kanamycine en urologie. (*La Revue Médicale Française*, juin 1959, n° 6.)
- WEISS (W.), EISENBERG (G.M.) and FLIPPIN (H.F.). — Kanamycin in pulmonary tuberculosis. (*Antibiotics Ann.*, 1958-1959, pp. 711-712.)

- Kanamycin in pulmonary tuberculosis. (*Conference on Chemotherapy of Tuberculosis, 18th, Transactions, February 1959, p. 343.*)
- WHITE (A.) and KNIGHT (V.). — Kanamycin: pharmacological, microbiological, and clinical observations. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 277-278.)
- WINFIELD (M.), CRISP (G.O.), MAXWELL (M.H.) and KLEEMAN (C.R.). — Nephrotoxic effects of Kanamycin: a preliminary report. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 140-148.)
- WRIGHT (K.), RENZETTI (A.), LUNN (J.), BUNN (P.), JOHNSON (D.), KRAJRYAK (O.). — Kanamycin: a new tuberculostatic agent. (*Abstract of paper presented at the annual meeting of the American Trudeau Society, May 18-23, 1958; thru: Am. Rev. Tuberc. Pulmonary Diseases, August 1958, 78: 286.*)
- WRIGHT (K.). — Anti-TB drug reported similar to Streptomycin. (*Sci. News Letter, May 31, 1958. 73: 344.*)
- Kanamycin found effective therapy for tuberculosis. (*Medical News, June 9, 1958, 4: 1 and 6.*)
- YANAGISAWA (K.) and SATO (N.). — Studies on Kanamycin, a new antibiotic against tubercle bacilli. I. Effect on virulent tubercle bacilli *in vitro* and in mice. (*J. Antibiotics (Japan) (Ser. A), November 1957, 10 (6) : 233-235.*)
- YANAGISAWA (K.), KANAI (K.) and IWASAKI (T.). — Kanamycin in experimental guinea pig tuberculosis infected with various drug resistant tubercle bacilli. (*Annual Report Japanese Association for Tuberculosis, 1958, n° 3: 82-94.*)
- YANAGISAWA (K.) and KANAI (K.). — Kanamycin in experimental guinea pig tuberculosis. (*Abstract of paper presented at the annual meeting of the American Trudeau Society, May 18-23, 1958; thru. Am. Rev. Tuberc. Pulmonary Diseases, August 1958, 78: 285.*)
- YANAGISAWA (K.), KANAI (K.), SATO (N.), HASHIMOTO (T.) and TAKAHASHI (H.). — Effects of Kanamycin in experimental tuberculosis of guinea pig. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 88-102.)
- YOW (E.M.) and MONZON (O.T.). — Laboratory and clinical evaluation of Kanamycin in resistant bacterial infections. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 372-390.)
- The current status of Kanamycin therapy. (*Antibiotics Ann., 1958-1959, pp. 736-743.*)
- YOW (E.M.). — Kanamycin. (*Practitioner, June 1959, 182: 759-764.*)
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
Chapitre I. — LA KANAMYCINE	3
— <i>Isolement et extraction</i>	3
— <i>Propriétés physico-chimiques</i>	4
— <i>Etude pharmacologique</i>	4
— <i>Absorption - Diffusion - Elimination</i>	6
— <i>Activité anti-bactérienne</i>	8
— <i>Résistance</i>	10
— <i>Tolérance</i>	11
— <i>Etude expérimentale dans l'infection tuberculeuse</i>	12
Chapitre II. — ETUDE CLINIQUE	17
— <i>Mode de traitement</i>	17
Tuberculose pulmonaire isolée	19
Observations des tuberculeux diabétiques	31
Observations des malades tuberculeux traités par aérosols	44
Chapitre III. — DISCUSSION DES OBSERVATIONS	49
— <i>Surveillance</i>	50
— <i>Résultats</i>	51
— <i>Aérosols</i>	64
Chapitre IV. — RÉSUMÉ	67
CONCLUSIONS	69
BIBLIOGRAPHIE	71

